

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

225

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE LE 6 AVRIL 1910, A 1 HEURE

Par M. TIFFENEAU

DOCTEUR ÈS SCIENCES,
PHARMACIEN DE L'HOPITAL BOUCICAUT.

SUR

QUELQUES ALCALOÏDES SYNTHÉTIQUES

VOISINS DE L'HORDÉNINE ET DE L'ADRÉNALINE

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Président : M. POUCHET, professeur.

Juges : { MM. RECLUS } professeurs.
 { SEGOND }
 { RICHAUD, agrégé. }

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale.	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	ACHARD.
Pathologie médicale	{ WIDAL.
Pathologie chirurgicale	{ DEJERINE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	PIERRE MARIE.
Opérations et appareils	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	QUÉNU.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT.
Médecine légale	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée	GILB. BALLET.
	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
	{ LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
	LE DENTU.
Clinique chirurgicale	{ SECOND.
	{ BERGER.
	{ RECLUS.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.	ALBARRAN.
	BAR.
Clinique d'accouchements.	{ RIBEMONT-
	{ DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	PINARD.
Clinique chirurgicale infantile	POZZI.
Clinique thérapeutique	KIRMISSON.
	ALBERT ROBIN.

Agrévés en exercice :

MM. AUVRAY	MM. DUVAL	MM. MORESTIN	MM. LECÈNE
BALTHAZARD	GOSSET	POTOCKI	OMBRÉDANNE
BRANCA	GOUGET	PROUST	LENORMANT
BEZANÇON	JEANSELME	RENON	COUVELAIRE
BRINDEAU	LABBE	RICHAUD	JEANNIN
BROCA (And.)	LANGLOIS	RIEFFEL	MULON
CARNOT	LAUNOIS	CASTAIGNE	BRUMPT
CLAUDE	LEGRY	SICARD	ZIMMERN
CUNEO	MACAIGNE	NOBECOURT	NICLOUX
DEMELIN	MAILLARD	ANDRÉ JOUSSET	
DESGREZ	MARION	LOEPER	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR POUCHET

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Hommage respectueux et reconnaissant.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153702_0011

INTRODUCTION

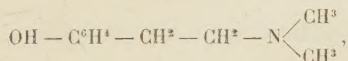
La découverte de l'adrénaline dans les capsules surrénales, et surtout, celles plus récentes de l'hordénine dans les touraillons d'orge et de la *p*-oxyphényléthylamine¹ dans l'ergot de seigle, ont suscité de nombreux travaux synthétiques dans la classe des phénols à chaîne latérale aminée.

Tantôt les recherches ont été entreprises en vue de l'obtention synthétique des composés naturels, soit pour en confirmer la constitution, soit pour les offrir à la thérapeutique à des conditions plus avantageuses.

Tantôt on s'est proposé de déterminer les conditions de structure moléculaire qui jouent un rôle important dans l'action physiologique de ces divers alcaloïdes².

C'est surtout ce dernier but que je me suis spécialement efforcé d'atteindre. Toutefois, au lieu de faire porter mon étude sur les homologues supérieurs ou sur les isomères de ces divers alcaloïdes comme l'ont fait tout récemment ROSENMUND, puis MANNICH et JACOBSON³, j'ai pensé qu'il était plus rationnel d'examiner les homologues inférieurs, c'est-à-dire les dérivés les plus simples et en particulier les premiers termes de chaque série.

C'est ainsi que comparativement à l'hordénine :

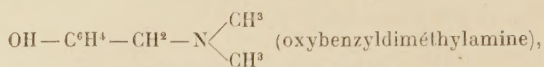


1. La *p*-oxyphényléthylamine avait été déjà isolée antérieurement, comme nous le rappellerons plus loin, soit dans les foies de morue (A. GAUTIER et MOURGUES), soit dans les produits des digestions pepsiques et pancréatiques (LANGSTEIN et EMERSON).

2. BARGER et DALE. *Zeitsch. f. ang. Chemie*, 1909, t. II, p. 4239.

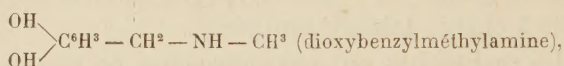
3. ROSENMUND. *D. chem. Ges.*, 42, 4778; 43, 306; MANNICH et JACOBSON : *id.*, 43, 189 (1910).

j'ai étudié l'homologue inférieur immédiat :



dont j'ai réalisé la préparation par une méthode des plus simples.

De même, il m'a paru intéressant de rechercher si, au point de vue de l'action physiologique, la fonction alcool de l'adrénaline joue un rôle efficace; c'est pourquoi j'ai préparé et étudié le composé plus simple :



dans lequel cette fonction alcool est supprimée.

J'ai préparé, de même, divers autres alcaloïdes voisins dont j'ai décrit, au cours de ce travail, les propriétés chimiques et les modes d'obtention; il sera intéressant de vérifier plus tard, si les modifications de détail de leur structure chimique entraînent des variations notables d'action physiologique.

Voici le plan général que j'ai adopté pour l'ensemble de mon travail :

Première partie : ETUDE CHIMIQUE.

CHAPITRE I^{er}. — Alcaloïdes synthétiques voisins de l'hordénine.

- I. Examen des travaux antérieurs.
- II. Para oxybenzyldiméthylamine (Homordénine).
 - a) Ethers halogénés de l'alcool anisique.
 - b) Para méthoxybenzyldiméthylamine et ses dérivés.
 - c) Para oxybenzyl diméthylamine et ses dérivés.
- III. Para oxyphényldiméthylamino propane (Méthylishordénine).
- IV. Para oxyphényldiméthylamino₂ éthanol (α oxyhordénine).
- V. Para oxyphényldiméthylamino₃ propanol₂.

CHAPITRE II. — Alcaloïdes synthétiques voisins de l'adrénaline.

I. Examen des travaux antérieurs.

II. Dioxybenzylamines.

- a) Aldéhyde et alcool véricatrique ; son éther chlorhydrique.
- b) Diméthoxy- et dioxybenzylméthylamine.
- c) Diméthoxy- et dioxybenzyltriméthylamine.
- d) Alcool pipéronylique et son éther chlorhydrique.
- e) Méthylènedioxy- et dioxybenzyltriméthylamine.

Deuxième partie : ETUDE PHARMACODYNAMIQUE.

CHAPITRE I^{er}. — Généralités sur les rapports entre la structure et l'action physiologique dans les séries de l'hordénine et de l'adrénaline.

CHAPITRE II. — Étude du chlorhydrate d'homordénine.

- I. Toxicité sous-cutanée, intraveineuse et intracérébrale.
- II. Action sur le cœur de grenouille.
- III. Action sur la pression artérielle chez le chien.
- IV. Action sur la respiration.

CHAPITRE III. — Étude du chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine (série de l'adrénaline).

- I. Toxicité intraveineuse et intracérébrale.
- II. Action sur le cœur de grenouille.
- III. Action sur la pression artérielle chez le chien.

Conclusions générales.

M. le professeur POUCHET m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de ma thèse ; je suis particulièrement sensible à cette marque d'estime venant d'un maître qui a tant fait pour l'enseignement de la pharmacodynamie en France.

Il me plaît aussi d'inscrire ici le nom d'Ernest FOURNEAU, qui a été en France l'introducteur incontesté des recherches rationnelles de chimiothérapie synthétique et dont l'influence sur notre génération de chimistes et de pharmacologues aura été si grande. Pour moi, qui déjà me trouvais uni à lui par les triples liens d'une étroite parenté, d'une collaboration fructueuse et d'une longue amitié, M. FOURNEAU a été un fervent initiateur, en même temps qu'un sûr et réconfortant conseiller.

Les expériences qui se rapportent à la partie pharmacodynamique de mon travail ont été faites dans le laboratoire de physiologie de M. le professeur Charles RICHET, sous la direction éclairée de M. le professeur agrégé PACHON, que je suis heureux de pouvoir ici remercier bien vivement.

J'adresse aussi mes remerciements à M. le Dr BUSQUET pour l'aide amicale qu'il a bien voulu me prêter très obligeamment.

SUR QUELQUES ALCALOÏDES SYNTHÉTIQUES

VOISINS DE L'HORDÉNINE ET DE L'ADRÉNALINE

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

PREMIÈRE PARTIE

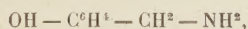
ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE PREMIER

ALCALOÏDES SYNTHÉTIQUES DE LA SÉRIE DE L'HORDÉNINE

I. — Examen des travaux antérieurs.

SALKOWSKI¹ a décrit, en 1889, le plus simple des phénols à chaîne latérale aminée : la *p*-oxybenzylamine



mais, dès 1865, SCHMITT et NASSE² avaient, à partir de la tyrosine, par fusion et perte de gaz carbonique, obtenu l'homologue supérieur : la *p*-oxyphényléthylamine.

Quelques années plus tard (1893), MM. Armand GAUTIER et

1. SALKOWSKI, *D. Chem. Ges.*, **22**, 2.142 (1889).

2. SCHMITT et NASSE, *Liebigs Annal.*, **133**, 214.

MOURGUES¹ ont isolé des foies de morue une série de bases parmi lesquelles les trois homologues suivants :



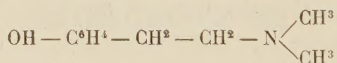
M. A. GAUTIER a montré que ces bases se rattachaient à la tyrosine dont elles dérivent par perte de CO^2 et dont elles possèdent la propriété de précipiter le réactif de Millon; aussi leur a-t-il donné le nom de tyrosamines. La plus importante de ces bases $C^8H^{11}ON$ est précisément la *p*-oxyphényléthylamine :



La même base a été signalée par LANGSTEIN² parmi les produits de la digestion gastrique aseptique; tandis qu'EMERSON³ l'a nettement caractérisée à l'état de dérivé dibenzoylé parmi les produits de l'autodigestion aseptique du pancréas.

Enfin, tout récemment, BARGER⁴ a également isolé la *p*-oxyphényléthylamine dans l'ergot de seigle et d'après REDNER⁵ ce serait à cet alcaloïde que l'ergotine devrait ses propriétés caractéristiques.

Entre temps (1906), M. LÉGER⁶ avait découvert dans les touraillons d'orge un alcaloïde nouveau, l'hordénine, auquel il assignait bientôt la formule de constitution :



qui en fait le dérivé diméthylé tertiaire de la *p*-oxyphényléthylamine.

Cette série d'alcaloïdes nouveaux ne devait pas manquer d'être bientôt l'objet de recherches synthétiques. Tout d'abord

1. A. GAUTIER et MOURGUES. *Les toxines microbiennes et animales*, p. 139. Paris, 1896, Soc. d'éd. scient. A. GAUTIER. *B. Soc. Chim.* (3), **35**, 1195 (1906).

2. *Beitr. Chem. Phys. u. Path.*, **1**, 507 (1902).

3. *Beitr. Chem. Phys. u. Path.*, **1**, 501 (1902). Sur la présence de cette base dans divers fromages et dans la viande putréfiée, voir Slyke et Harth, *Am. Ch. J.* **30**, 8, (1903). Winterstein et Künz, *Z. Phys. Chem.* **59**, 438 (1909, Barger et Walpole, *J. of Physiol.* **38**, 343 (1909).

4. *Chem. Soc.*, **95**, 1123 (1909).

5. BARGER et DALE. *Z. f. angew. Ch.*, 1909, II, 1239.

6. LÉGER. *Journ. Pharm. et Chim.* (6), **23**, 177. *C. R. Ac. Sc.*, **142**, 108 (1903).

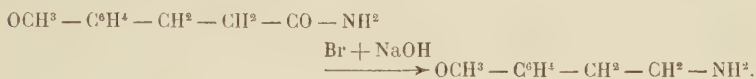
BARGER reproduisit synthétiquement l'alcaloïde isolé par lui de l'ergot de seigle, en réduisant le cyanure de *p*-oxybenzyle¹.



BARGER imagina également plusieurs autres méthodes consistant : l'une à créer une fonction phénol sur la benzoylphényl-éthylamine et saponifier ultérieurement :

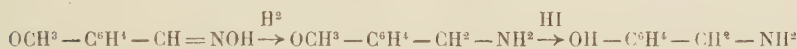


l'autre à déméthyliser par HBr l'amine correspondante, obtenue en traitant par la méthode d'HOFMANN l'amide *p*-méthoxy-propionique :

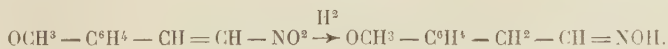


D'autre part, ROSENMUND² parvenait au même résultat en appliquant une méthode beaucoup plus simple due à SALKOWSKI³.

Ce dernier auteur part de l'aldéhyde anisique, dont il prépare l'oxime; puis, la réduction de celle-ci le conduit à l'amine primaire, qu'il suffit finalement de déméthyliser soit par l'acide iodhydrique, soit par l'acide chlorhydrique à 130° :



ROSENMUND prépare de même l'homologue supérieur de la base de SALKOWSKI; toutefois, au lieu de partir de l'aldéhyde correspondant : l'homoanisaldéhyde, il s'adresse à l'homoanisaldoxime qu'il obtient suivant l'élégante méthode de BOUVEAULT et WAHL⁴ en condensant le nitrométhane et l'anisaldéhyde commercial, et réduisant ensuite le dérivé nitrostyrolénique ainsi obtenu :



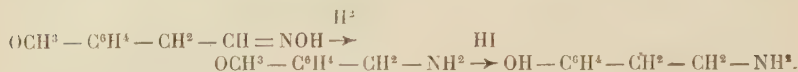
1. BARGER. *Chem. Soc.*, **95**, 1123 (1909).

2. *D. Chem. Ges.*, **42**, 4778 (1909).

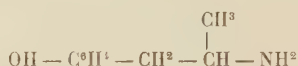
3. *D. Chem. Ges.*, **22**, 2142 (1889).

4. BOUVEAULT et WAHL. *C. R. Ac. Sc.*, **135**, 41.

Il suffit alors d'appliquer à cet oxime les réactions de SALKOWSKI pour obtenir la *p*-oxyphényléthylamine :



Tout récemment enfin, MANNICH et JACOBSON¹ ont préparé l'homologue supérieur



par la méthode de SALKOWSKI et ont montré en outre, comme je le rappellerai plus loin, la possibilité de déméthylér deux groupes méthoxyles, même en présence d'une fonction alcool² qui, dans les conditions indiquées, reste inaltérée.

Ces nombreuses synthèses de la *p*-oxyphényléthylamine ne devaient pas tarder à être bientôt appliquées à la base tertiaire diméthylée correspondante : l'hordénine.

En effet, ROSENMUND³ a tout récemment montré que la méthylation ménagée de la *p*-oxyphényléthylamine conduit à un mélange des trois amines primaire, secondaire et tertiaire ; or, les deux premières peuvent être transformées en dérivé acétylé, tandis que l'amine tertiaire, l'hordénine, reste inattaquée et peut être facilement isolée.

D'autre part, quelques mois plus tôt, BARGER avait publié une autre synthèse de l'hordénine⁴ à partir de l'alcool phényléthylique du commerce : l'éther chlorhydrique de cet alcool est nitré, puis traité par la diméthylamine et enfin réduit et diazoté.

En définitive, tous les alcaloïdes synthétiques réalisés jusqu'ici dans la série de l'hordénine sont ou des isomères, ou des homologues supérieurs de cette base.

Aussi me suis-je proposé d'étudier l'homologue inférieur de l'hordénine, c'est-à-dire par conséquent le premier et le plus

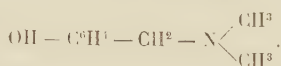
1. *D. Chem. Ges.*, **43**, 489 (1910).

2. *Apotheker Zeitung*, **24**, 60; *Chem. Centralbl.*, 1909, 1, 923.

3. *D. Chem. Ges.*, **43**, 306, 910 (1910).

4. BARGER. *Chem., Soc.*, **95**, 2193 (1909).

simple des termes de cette série : la *p*-oxybenzyl diméthylamine.



II. — Paraoxybenzyl diméthylamine. Homologue inférieur de l'hordénine : Homordénine

La préparation de cette base nécessite divers produits intermédiaires, dont l'obtention et les propriétés sont exposées ci-dessous.

Ether chlorhydrique de l'alcool anisique



L'alcool anisique qui sert de point de départ a été obtenu en appliquant la réaction de CANNIZARO à l'aldéhyde anisique du commerce ; cet alcool fond à 86° et fournit un phényluréthane fusible à 88°.

La chloruration a déjà été réalisée par CANNIZARO ¹ en faisant passer un courant de gaz chlorhydrique sec directement sur l'alcool.

J'ai répété ce mode opératoire tantôt en refroidissant par de la glace, tantôt en laissant la masse s'échauffer d'elle-même, mais en ne dépassant pas toutefois 50°, puis finalement en épuisant par l'éther.

Les liqueurs étherées sont agitées plusieurs fois avec de l'eau, puis décantées et desséchées soigneusement sur du chlorure de calcium. Cette précaution est indispensable pour l'obtention d'un produit susceptible d'être rectifié dans le vide sans altération ; la moindre trace d'humidité suffit souvent, en effet, à provoquer la décomposition de la majeure partie du produit.

Le résidu d'évaporation de l'éther est fractionné dans le vide, on recueille la portion 116-120 sous 15 mm. qui constitue le chlorure cherché. Sa densité à 0° est 1,172.

Pour le traitement ultérieur par la diméthylamine, on peut

1. CANNIZARO et BERTAGNINI. *Lieb. Annal.*, **98**, 189.

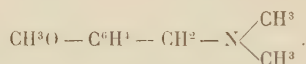
se dispenser de purifier ce chlorure par distillation et employer directement le résidu brut provenant de l'évaporation de l'éther.

Ether bromhydrique de l'alcool anisique

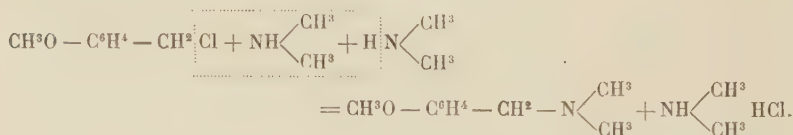


Cet éther s'obtient en saturant directement l'alcool anisique par un courant de gaz bromhydrique sec, et assez lent pour éviter toute élévation de température; pour 200 gr. d'alcool anisique, la réaction dure environ une heure; il se forme deux couches qu'on décante; la couche aqueuse est épuisée à l'éther et les liquides éthérés sont réunis au bromure, on lave à l'eau alcaline, puis à l'eau pure; enfin, on sèche très soigneusement, on évapore et on rectifie le résidu sous un vide très réduit; le bromure ainsi obtenu bout vers 129° sous 6 mm.; sa densité est 1,395 à 19°.

p-Méthoxybenzyltriméthylamine

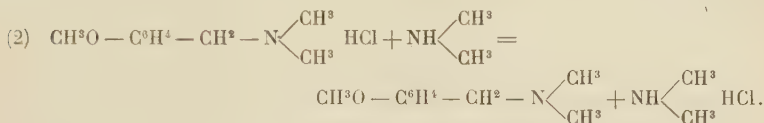


Cette base s'obtient en faisant réagir la triméthylamine en solution benzénique sur le bromure ou le chlorure de l'alcool anisique; il importe d'employer un excès de triméthylamine, c'est-à-dire environ deux molécules pour une de dérivé halogéné, mais il ne s'ensuit pas que la réaction s'effectue dans le sens indiqué par l'équation suivante :

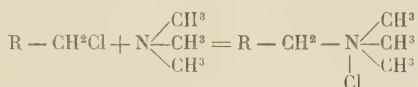


En effet, s'il en était ainsi, on devrait obtenir un précipité cristallin ne contenant que du chlorhydrate de triméthylamine alors que la solution benzénique ne renfermerait surtout que la nouvelle base à l'état libre. Or, il n'en est pas ainsi; la préparation que je décris ci-après montre que le précipité cristallin obtenu est un mélange de chlorhydrate de triméthylamine et de

chlorhydrate de la nouvelle base, de sorte que la réaction principale (1) est accompagnée d'une réaction secondaire (2) comme le montrent les équations suivantes :



D'ailleurs, l'équation (1) est tout à fait d'accord avec ce qui se passe quantitativement pour les amines tertiaires



et si, dans ce cas, la réaction est quantitative et non accompagnée d'une réaction secondaire, c'est que la base triméthylamine est impuissante à déplacer l'halogène du chlorure d'ammonium quaternaire formé; la potasse elle-même ne peut effectuer ce déplacement, qu'on ne peut réaliser qu'avec l'oxyde d'argent humide.

Je ferai remarquer enfin que dans ces réactions avec le bromure ou le chlorure d'alcool anisique, les rendements en base ne dépassent jamais 60-80 %, car il y a toujours polymérisation partielle du radical anisique avec obtention de composés non azotés à point d'ébullition élevé, dont la nature n'a pas été éclaircie, mais qui pourraient être constitués surtout par du dianisylidène.

PRÉPARATION : 40 gr. de bromure de l'alcool anisique (2/10 mol.) sont introduits dans un tube scellé aussi large que possible; d'autre part, dans un tube mince et étroit pouvant facilement se mouvoir dans le premier, on verse 18 gr. de diméthylamine (4/10 mol.) en solution benzénique à 33 %, soit 65 cm³ de cette solution. On scelle ce petit tube et on l'introduit dans le grand; celui-ci est scellé à son tour; on agite alors de façon à casser le petit tube et à effectuer le mélange des deux produits; la réaction commence aussitôt; elle est annoncée par

l'échauffement spontané du tube et un peu plus tard par la formation de cristaux qui se déposent au fond du tube.

Pour achever la réaction, on chauffe quelques heures au bain d'huile à 130°; toutefois, si après ce chauffage on ouvre le tube et titre la liqueur benzénique surnageante, on constate qu'elle renferme encore une quantité notable de diméthylamine (12 gr.); si alors on chauffe à nouveau jusque vers 150°, on observe la disparition d'une nouvelle quantité de diméthylamine (9 gr. 5; on peut en conclure que la réaction ne peut être complète qu'à condition d'atteindre une température de 150° et il est évident que dans ces conditions, la réaction secondaire consistant dans l'action de la diméthylamine sur le sel halogéné de la base est considérablement favorisée.

Après refroidissement du tube, on a essoré son contenu et on a traité séparément la partie cristalline et la solution benzénique qui la baigne; ce traitement consiste dans l'épuisement par l'eau, en acidulant s'il y a lieu et conservant toujours une réaction nettement acide; les solutions acides sont ensuite lavées à l'éther et l'alcaloïde est mis en liberté par la potasse ou la soude; on l'extrait avec un solvant approprié et, après évaporation de ce dernier, on fractionne le résidu dans le vide. La partie cristalline (poids 39 gr.) a fourni après le traitement habituel 6 gr. 3 d'amine bouillant à 110-113° sous 16 mm.; la partie liquide (solution benzénique) a fourni dans les mêmes conditions, 13 gr. de la même amine; soit en tout 19 gr. 3 correspondant à un rendement de 60 % environ.

La base ainsi obtenue est purifiée par deux distillations fractionnées successives; son point d'ébullition est alors 110-111° sous 16 mm.; sa densité est 0,9878 à 0° et 0,976 à 15°.

Elle est soluble dans la plupart des solvants organiques; elle rougit la phthaléine, mais ne possède aucune propriété réductrice.

Dosage d'azote; substance, 0,2513; azote, 19 cm³ sous 761^{mm},5; calculé, 8,48 %; trouvé, 8,78.

La *p*-méthoxybenzyl diméthylamine fournit avec l'acide iodhydrique et avec l'iodure de méthyle des dérivés bien cristallisés qu'on purifie par cristallisation directe dans l'alcool additionné ou non d'un peu d'éther absolu.

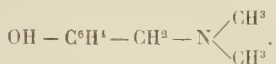
Son *iodhydrate* fond à 145° sur le bain de mercure et à 147° au bain sulfurique.

Son *iodométhylate* fond exactement à 158°5.

Traités à chaud par l'acide iodhydrique à 50 %, ces deux dérivés peuvent être directement déméthylés et dans ces conditions on obtient respectivement l'iodhydrate et l'iodométhylate de l'alcaloïde phénolique étudié ci-dessous sous le nom d'homordénine.

p-oxybenzyl diméthylamine.

HOMORDÉNINE



Cet aminophénol s'obtient, comme nous venons de le voir, à l'état d'iodhydrate, en déméthylant par l'acide iodhydrique le sel correspondant de la base précédente.

Pour mettre en liberté la base phénolique, on ne peut songer à employer les alcalis caustiques, puisque un excès de réactif dissout la base et même la résinie partiellement; il est préférable de traiter la solution aqueuse très concentrée d'iodhydrate par une solution aqueuse concentrée de carbonate de soude, ou mieux encore par l'ammoniaque.

DÉMÉTHYLATION. — 17 gr. d'iodhydrate de *p*-méthoxybenzyl diméthylamine fusible à 145° sont introduits dans un ballon et additionnés de 29 gr. 6 d'une solution concentrée d'acide iodhydrique (2 mol.) de densité 1.562, c'est-à-dire à 50 % environ.

Le ballon est surmonté d'un réfrigérant muni d'un tube coudé permettant de recueillir l'iode de méthyle dégagé; on chauffe 30 à 40 minutes au bain d'huile vers 140-150° jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'iode de méthyle; on met alors le ballon en communication avec une trompe à eau et, en chauffant doucement, on élimine peu à peu l'excès d'eau et d'acide iodhydrique; il reste alors dans le fond du ballon un résidu cristallin plus ou moins coloré en jaune, c'est l'iodhydrate de l'homordénine; on le fait recristalliser deux fois dans l'alcool additionné ou non d'éther absolu; on obtient ainsi 16 gr. de sel pur, c'est-à-dire un rendement très voisin de la théorie.

5 gr. de cet iodhydrate sont dissous dans un petit excès d'ammoniaque concentrée; après un temps très court, la base

commence à se précipiter en cristaux incolores; on laisse en contact plusieurs heures, puis on essore, on lave avec très peu d'eau, puis on sèche; on obtient ainsi 3 gr. 15 de base phénolique libre.

Cet alcaloïde fond à 108°, il est très soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'eau, l'éther, le benzène, le chloroforme, etc; il bleuit le tournesol et rougit la phtaléine du phénol. Ses solutions ne colorent sensiblement pas le perchlorure de fer; mais elles réduisent l'azotate d'argent ammoniacal, le réactif de Millon, ainsi que l'acide iodique avec mise en liberté d'iode.

Sels de l'homordénine.

Iodhydrate d'homordénine. Ce sel s'obtient directement dans la déméthylation décrite à la page précédente. Après plusieurs cristallisations dans l'alcool, il fond à 133°.

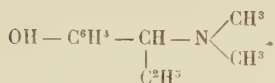
Chlorhydrate d'homordénine. — Ce sel a été préparé à partir de l'iodhydrate, soit au moyen du chlorure de plomb, soit encore plus simplement avec le chlorure d'argent.

a) 2 gr. 8 d'iodhydrate dissous dans 3 cm³ d'eau sont additionnés à une solution concentrée chaude de chlorure de plomb en léger excès; quand la décomposition paraît finie, on filtre pour séparer l'iodeure de plomb, puis on concentre dans le vide en séparant de temps en temps les sels de plomb insolubles; finalement on précipite les dernières traces de sel plombique soluble par addition de sulfate de soude; on évapore à sec dans le vide, puis on épuise par l'alcool le résidu salin; le chlorhydrate cherché passe seul en solution et cristallise par refroidissement.

Après une nouvelle cristallisation dans l'alcool, il fond à 194°-195°.

b) La solution aqueuse d'iodhydrate est agitée avec un léger excès de chlorure d'argent fraîchement précipité; on agite et laisse en contact pendant une heure; on filtre et la liqueur aqueuse claire est évaporée à sec dans le vide; on fait recristalliser deux fois dans l'alcool; le chlorhydrate ainsi obtenu fond à 194°; c'est ce sel qui a été étudié dans la partie pharmacodynamique (chapitre I^{er}) sous le nom de chlorhydrate d'homordénine. Dosage de chlore; calculé pour C⁹H¹⁴ONCl : Cl = 18,9 %; trouvé : 18,82 %.

III. — Méthylisohordénine.



Les recherches d'ORNDORFF et MORTON¹ ont montré que l'anéthol fixe directement HCl pour donner un chlorhydrate dont la structure n'est pas définitivement établie et qui peut être :



J'ai soumis ce chlorhydrate à l'action de la méthylamine et de la diméthylamine, et j'ai obtenu, avec la première, une base secondaire bouillant à 125-126° sous 14 mm. ($d_0 = 1004$) et, avec la seconde, une base tertiaire, le diméthylamino-dihydroanéthol bouillant à 133-135° sous 15 mm. ; pour des raisons que j'exposerai autre part, j'attribue au chlorhydrate d'anéthol la formule (I), de sorte que la base tertiaire ainsi isolée aurait pour formule :



Dosage d'azote : substance, 0,2552; obtenu, 45 cm³ 9 N; trouvé, 7,24 %; calculé pour C¹¹H¹⁰ON, 7,25 %.

L'iodométhylate de cette base est fusible à 164°5.

Par déméthylation de la méthylisohordénine par chauffage avec l'acide iodhydrique, on obtient l'iodhydrate d'une base phénolique qui réduit l'acide iodique. Ce sel cristallise dans le mélange alcool éther et fond à 172°. Le chlorhydrate de la même base fond à 179°.

Dosage de chlore; calculé pour C¹¹H¹⁰ONCl : Cl = 16,4 %; trouvé : Cl = 16,3 %.

1. ORNDORFF et MORTON. *Ch. Centralblatt*, 1900, I, 903.

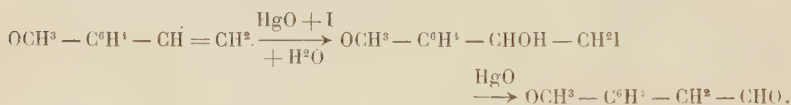
IV. — Oxyhordénine.



Cet alcaloïde, à la fois alcool et phénol, a été préparé à partir du vinylanisol dont on traite l'iodhydrine par la diméthylamine; la base ainsi obtenue est ensuite déméthylée.

Le *p*-Vinylanisol $\text{OCH}^3 - \text{C}^6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH}^2$ se forme en petite quantité quand on traite l'aldéhyde anisique par un léger excès d'iodure de méthyl-magnésium; il bout à 205° à la pression ordinaire.

J'ai déjà étudié antérieurement¹ ce dérivé styrolénique et montré qu'en le soumettant en solution étherée à l'action de l'iode et de l'oxyde jaune de mercure on obtient directement l'aldéhyde *p*-méthoxyphénylacétique (4).



Or, on sait qu'il se forme intermédiairement une iodhydrine qui, par HgO, se transpose immédiatement en aldéhyde; cette réaction est si énergique qu'il est difficile de la limiter au stade iodhydrine $\text{OCH}^3 - \text{C}^6\text{H}_4 - \text{CHOH} - \text{CH}^2\text{I}$.

Néanmoins, en maintenant à 0° la solution étherée de vinylanisol et en effectuant l'addition d'iode par petites portions, on parvient à préparer l'iodhydrine cherchée; toutefois, celle-ci est très instable; aussi évapore-t-on à froid et sous le vide sa solution étherée; le résidu sirupeux brun est dissous dans un ou deux volumes de benzène, et le tout est séché sur du chlorure de calcium; on filtre à la trompe et on possède ainsi l'iodhydrine cherchée, diluée d'un peu de benzène.

1. TIFFENEAU. *Ann. Ch. Phys.*, 8^e série, **10**, 349 (1907).

Diméthylamino, *p*-méthoxyphényl, éthanol,



La solution benzénique ci-dessus est additionnée dans un tube scellé d'une solution benzénique de diméthylamine (2 molécules) et on chauffe quelques heures au bain d'huile à 100°. On épuise comme d'habitude par de l'acide sulfurique dilué; et après le traitement classique on isole une base qui bout régulièrement à 155° sous 15 mm.

Cette base fournit un iodométhylate fusible à 220° et un iodhydrate fusible à 87° au bain de mercure. La déméthylation de cet iodhydrate par l'acide iodhydrique conduit à l'iodhydrate d'oxyhordénine.

Diméthylamino *p*-oxyphényléthanol (α -oxyhordénine).

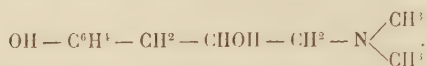


Dans un ballon, on introduit 5 gr. d'iodhydrate fusible à 200°, puis 50 gr. d'acide iodhydrique (ébullition 127°); on chauffe vers 130-140° jusqu'à douce ébullition de la solution iodhydrique, qu'on fait traverser d'un courant lent de CO². On reçoit l'iodure de méthyle dans une solution alcoolique d'azotate d'argent; la réaction est terminée quand il n'y a plus formation d'iodure d'argent.

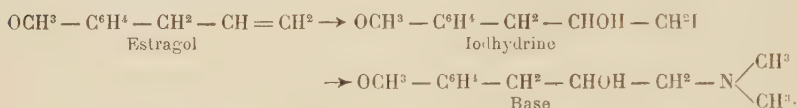
La solution restée dans le ballon contient l'iodhydrate cherché dissous dans l'excès d'acide; on distille dans le vide de façon à éliminer l'eau et l'acide iodhydrique; il reste dans le ballon un résidu solide qu'on fait recristalliser deux fois dans l'alcool absolu; c'est l'iodhydrate de l'oxyhordénine fusible à 160°.

Cet iodhydrate réduit l'acide iodique et possède bien une fonction phénolique libre.

Dosage d'iode; calculé pour C¹⁰H¹⁶O³Ni. I % = 40,83; trouvé, I % = 40,75.

V. — *p*-oxyphényl, diméthylamino, propanol₂.

Cet alcaloïde, comme le précédent, est à la fois phénol et alcool; on l'obtient par déméthylation d'une base préparée déjà en collaboration avec M. FOURNEAU¹, en faisant agir la diméthylamine sur la chlorhydrine du méthoxyphényl, propane diol_{2,3}; mon élève, M. DAUFRESNE², a également obtenu la même base en traitant par la diméthylamine l'iodhydrine dérivée de l'estragol :



5 grammes de cette base bouillant à 166-167° sous 12 mm. sont dissous dans 75 cm³ d'acide iodhydrique (ébullition 127°); on chauffe pendant trente minutes environ vers 130-140°; dès qu'il ne se dégage plus d'iodure de méthyle, on laisse refroidir et on distille dans le vide, de façon à recueillir l'excès d'acide iodhydrique qui est ainsi récupéré; le résidu solide qui reste dans le ballon est recristallisé deux fois dans l'alcool absolu; c'est l'iodhydrate de la base phénolique cherchée; ce sel incolore constitue de belles tables rectangulaires assez solubles dans l'alcool chaud, ou encore dans l'acétone; il fond à 163-166°.

Dosage d'iode; trouvé : 39,27 %; calculé pour C¹¹H¹⁸O²N¹ : 39,31 %.

La solution de cet iodhydrate réduit immédiatement la solution d'acide iodique. Comme pour le précédent phénol amino-alcool, la base libre n'a pas été isolée de ses sels; il suffit, en effet, pour les essais physiologiques, de posséder un sel soluble et nettement cristallisé.

1. FOURNEAU et TIFFENEAU. *Bull. Soc. Chim.*, 4^e série, t. I, p. 1231.

2. DAUFRESNE. *Thèse Doct. Pharm.*, p. 26; *Ann. Ch. Phys.*, 8^e série, **13**, 395-432 (1908).

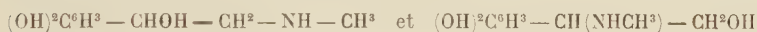
CHAPITRE II

ALCALOÏDES SYNTHÉTIQUES DE LA SÉRIE DE L'ADRÉNALINE

I. — Examen des travaux antérieurs.

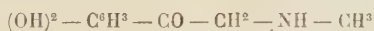
Les recherches synthétiques entreprises dans la série de l'adrénaline ont été plus nombreuses et plus fructueuses encore que dans la série de l'hordénine.

Avant même que la constitution de l'adrénaline ne fût définitivement fixée, et alors qu'on n'hésitait plus, il est vrai, qu'entre les deux formules suivantes :



on avait déjà tenté d'obtenir synthétiquement des composés analogues.

C'est ainsi qu'en traitant la chloracétylpyrocatéchine par la méthylamine¹, on avait obtenu le chlorhydrate d'une base, l'adrénalone, qui n'est autre que le produit d'oxydation de l'adrénaline² :



Au lieu de méthylamine, on peut employer l'éthylamine ou même l'éthanolamine et obtenir des composés analogues.

Il suffit même de traiter simplement³ la chloracétylpyrocaté-

1. STOLZ. *D. chem. Ges.*, **37**, 4149 (1904). Brevet allemand, 152814. Farb. Höchst, 15.8.03. *Ch. Centralblatt*, 1904, II, 270.

2. FRIEDMANN. *Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.*, **6**, 92.

3. Farb. Höchst. Br. all., 153632 du 29.9.03., *Ch. Centr.*, 1904, II, 1487.

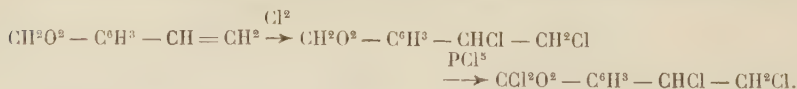
chine par l'ammoniaque pour obtenir le chlorhydrate d'une base cétonique primaire dont les propriétés physiologiques sont plus intenses que celles de l'adrénalone.

On peut d'ailleurs préparer la même base primaire en soumettant les éthers de la pyrocatéchine (vératrol et analogues) à l'action du chlorure d'hippuryle en présence de chlorure d'aluminium¹, puis en hydrolysant par chauffage avec les acides minéraux, ce qui permet à la fois de déméthyliser et d'éliminer le radical benzoyl².

D'autre part, au moyen de toutes ces bases cétoniques et par réduction électrolytique ou chimique³ (aluminium en présence de sulfate mercurique), on obtient des bases alcooliques qui sont ou isomères, ou homologues du principe actif des glandes surrénales.

Toutefois, l'adrénaline synthétique ainsi préparée n'est pas identique au produit naturel; celui-ci est lévogyre, alors que le produit de synthèse est racémique. Or, on a réussi à vaincre cette dernière difficulté. Le tartrate racémique est évaporé en consistance sirupeuse, puis, on amorce la cristallisation avec une parcelle de tartrate naturel lévogyre suivant la précieuse méthode de PASTEUR; on parvient ainsi à effectuer le dédoublement de l'alcaloïde synthétique, de sorte qu'on possède actuellement les deux adrénalines droite et gauche de synthèse⁴.

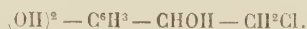
D'autres réactions conduisent également à des adrénalines artificielles. On peut, par exemple, fixer l'acide cyanhydrique sur l'aldéhyde protocatéchique et obtenir ainsi un nitrile alcool qu'on parvient dans certaines conditions précises à réduire en aminoalcool⁵. Une autre méthode plus compliquée consiste à traiter le pipéronyléthylène, homologue inférieur du safrol, par le chlore ou le brome, puis par le pentachlorure de phosphore :



En présence d'eau et d'acétone, il y a libération des deux

1. Farb. Fab. BAEYER. Br. all., 185.598 du 17.11.05. *Ch. Centr.*, 1907, II, 654.
2. Farb. Fab. BAEYER. Br. all., 189.483 du 17.11.05. *Ch. Centr.*, 1907, II, 2004.
3. Farb. HÖCHST. Br. all., 157.300 du 25.12.03. *Ch. Centr.*, 1905, I, 315.
4. FR. FLACHER. *Zeitsch. f. Phys.*, 58, 189.
5. Farb. HÖCHST. Br. all., 193.634 du 8.12.06. *Ch. Centr.*, 1908, I, 430.

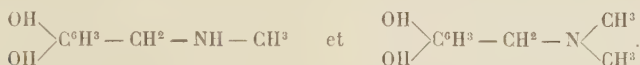
fonctions phénoliques et transformation de la chaîne latérale en chlorhydrine :



Celle-ci traitée par la monométhylamine fournit l'adrénaline¹. Cette synthèse a été sans doute discutée par PAULY², mais elle a fait l'objet de plusieurs brevets allemands³. Par une méthode en partie analogue, MANNICH et JACOBSON⁴ ont pu à partir du méthylisoeugénol, par bromuration et hydratation, obtenir une bromhydrine de glycol, qui, soumise à l'action de la monométhylamine, fournit un homologue de l'adrénaline à l'état de dérivé diméthylé; il ne reste plus qu'à traiter ce dernier par l'acide iodhydrique à l'ébullition, pour obtenir l'iodhydrate d'homoadrénaline.

En somme, tous les travaux que nous venons d'analyser ont été orientés vers la préparation synthétique de l'adrénaline ou de composés exactement analogues; on ne semble pas encore⁵ avoir cherché à réaliser synthétiquement des dérivés de l'adrénaline ne possédant plus de fonction alcool.

Je me suis donc engagé dans cette voie et je me suis attaché, comme dans la série de l'hordénine, à étudier les termes les plus simples, c'est-à-dire les dioxybenzylamines :



C'est l'étude de ces bases qui fait l'objet de ce second chapitre.

II. — Dioxybenzylamines.

Les dioxybenzylamines secondaires et tertiaires s'obtiennent aisément en traitant par les amines grasses primaires et secondaires les chlorures des alcools vératrique ou pipéronylique,

1. K. BÖTTCHER. *D. chem. Ges.*, **42**, 253.

2. PAULY. *D. chem. Ges.*, **42**, 484.

3. Farbw. Höchst. D. R. P., 202.169, 209.609, 209.610, 212.206.

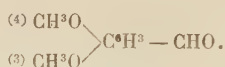
4. *Apotheker Zeitung*, **24**, 60.

5. Tout récemment (*D. Ch. Ges.*, **43**, 489, janvier 1910) MANNICH et JACOBSON ont préparé des dérivés de l'adrénaline sans fonction alcoolique; ils ne donnent aucun renseignement sur leur action physiologique; enfin, ils ne se sont pas occupés comme moi du premier terme de la série.

puis en libérant par des procédés convenables les fonctions phénols qui dans ces dérivés sont diversement bloquées.

La préparation de ces bases comporte donc préalablement celle des alcools véricatrique et pipéronylique, ainsi que des chlorures correspondants.

Aldéhyde véricatrique



Cet aldéhyde a été obtenu par TIEMANN¹ dans la méthylation de la vanilline au moyen de l'iodure de méthyle, en présence de potasse et d'alcool méthylique. PERKIN a décrit un procédé de méthylation assez coûteux par le sulfate de méthyle².

Je l'ai préparé plus économiquement en faisant agir la potasse aqueuse (sans alcool) sur un mélange de vanilline et de sulfate de méthyle.

PRÉPARATION. — On prend :

Vanilline.	100 gr.
Sulfate de méthyle.	96 gr.
Potasse	53 gr.

La potasse est dissoute dans l'eau distillée de façon à préparer une solution au quart.

D'autre part, on mélange le sulfate de méthyle et la vanilline et on agite ; puis on verse goutte à goutte la solution de potasse sur le mélange, en ayant soin de refroidir si la masse s'échauffe.

Après addition de toute la potasse, on abandonne le mélange pendant une heure ou deux, puis on ajoute 300 cm³ d'eau distillée, et on épuise par l'éther qui dissout l'aldéhyde véricatrique, alors que la vanilline non méthylée reste dans la solution alcaline.

La liqueur éthérée est agitée avec une solution commerciale de bisulfite de soude qui se combine avec la méthylvanilline. On laisse en contact sept à huit heures. La combinaison bisulfite est essorée, puis dissoute dans l'eau. Cette solution

1. TIEMANN. *D. Chem. Ges.*, **8**, 4135, **11**, 663.

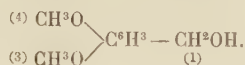
2. W. H. PERKIN jun. et R. ROBINSON. *Chem. Soc.*, **91**, 1073 (1905).

aqueuse est lavée à l'éther, puis décomposée par le carbonate de soude, on épuise plusieurs fois à l'éther. Les liqueurs éthérées sont réunies et séchées sur du sulfate de soude sec, puis on évapore au bain-marie.

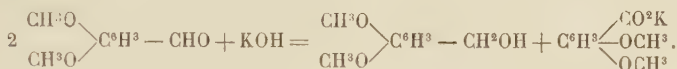
L'aldéhyde vératrique cristallise par refroidissement et fond directement à 40°.

Le rendement est d'environ 85 %; par purification, cet aldéhyde fond à 43° et fournit une semi-carbazone fusible à 177° que j'ai déjà décrite en collaboration avec M. BÉHAL¹.

Alcool vératrique



Cet alcool s'obtient en appliquant à l'aldéhyde correspondant la réaction de CANNIZZARO consistant dans l'action de la potasse alcoolique sur cet aldéhyde.



PRÉPARATION. — On effectue les solutions suivantes :

A.	{ Aldéhyde vératrique	85 gr.
	{ Alcool à 95°.	85 gr.
B.	{ Potasse alcoolique	125 gr.
	{ Alcool à 95°.	250 gr.

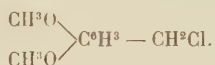
On verse peu à peu la première solution dans la seconde en agitant continuellement; le mélange ne tarde pas à se prendre en masse, on laisse en contact pendant douze à quinze heures, à la température de la chambre. On ajoute alors de l'eau distillée en quantité suffisante pour dissoudre le vétratrate de potasse, puis on distille de façon à recueillir environ 200 cm³ d'alcool. Le résidu aqueux est épuisé plusieurs fois à l'éther, on sèche les liqueurs éthérées, on les évapore et le résidu est rectifié dans le vide.

On obtient dans ces conditions environ 35 gr. d'alcool vératrique, se présentant sous forme d'un liquide visqueux, distillant à 169° sous 14 mm. D = 1180 à 16°.

1. BÉHAL et TIFFENEAU. *B. Soc. Chim.*(4), **3**, 309 (1908).

PHÉNYLURÉTHANE DE L'ALCOOL VÉRATRIQUE. Dans un petit tube à essai, on pèse 1,68 d'alcool vératrique auquel on ajoute 2 cm³ d'éther de pétrole. Dans un autre tube on pèse 1,20 d'isocyanate de phényle, qu'on additionne d'un cm³ d'éther de pétrole. On mélange les deux solutions, la réaction s'effectue spontanément et le phényluréthane ne tarde pas à cristalliser; on décante l'éther de pétrole surnageant, on sèche les cristaux sur une feuille de papier à filtre et on les fait recristalliser dans l'alcool; après deux cristallisations, leur point de fusion est constant à 118°. Dosage d'azote calculé pour C⁶H⁵O²N, N % = 4,87, trouvé N = 4,89.

Éther chlorhydrique de l'alcool vératrique

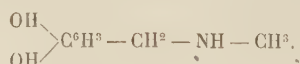


On dissout 25 gr. d'alcool vératrique dans 75 gr. d'éther anhydre, on fait passer dans cette solution refroidie à 0° un courant d'acide chlorhydrique gazeux et sec jusqu'à refus (environ une heure). On jette alors le tout sur de la glace contenue dans un entonnoir; on décante la couche éthérée et on lave cet éther, d'abord avec une solution de bicarbonate de soude, puis avec un peu d'eau. On dessèche pendant vingt-quatre heures sur le chlorure de calcium, on évapore au bain-marie. Le résidu cristallise spontanément (rendement 88 %).

On purifie par cristallisation dans l'alcool en employant parties égales d'alcool à 95 et de chlorure.

L'éther chlorhydrique ainsi purifié fond à 48°; il est très soluble dans le benzène, le tétrachlorure de carbone; il est *moins soluble* dans l'éther de pétrole; aussi, ce solvant peut être employé comme l'alcool pour la purification du chlorure brut.

Dioxybenzylmonométhylamine



La préparation de cette base s'effectue par simple déméthylation de son dérivé diméthylé.

DERIVÉ DIMÉTHYLÉ : *Diméthoxybenzylmonométhylamine*.

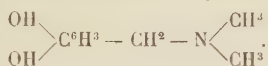
On l'obtient en chauffant en tube scellé le chlorure de l'alcool vératrique avec une solution benzénique de méthylamine; la base nouvelle ainsi préparée bout à 135-140° sous 12 mm. Elle fournit un iodhydrate fusible à 170-171°.

DÉMÉTHYLATION. — 3 gr. d'iodhydrate sont chauffés avec un excès d'acide iodhydrique jusqu'à ce que l'on ait recueilli la quantité théorique d'iodure de méthyle. Après distillation de l'excès d'acide et d'eau, on obtient comme résidu un iodhydrate solide qu'on fait recristalliser dans l'alcool additionné d'éther.

Cet iodhydrate de dioxybenzylméthylamine fond à 179°.

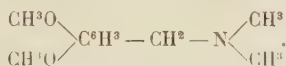
Traité par le chlorure d'argent, ce sel fournit un chlorhydrate qu'on fait recristalliser dans l'alcool; ce nouveau sel fond à 182°; c'est ce chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine qui a été utilisé pour les recherches pharmacodynamiques consignées dans la deuxième partie de ce travail (Chap. II). Il colore en vert le perchlorure de fer. Dosage de chlore calculé pour $C^8H^{12}O^2NCl$, $Cl=18,73\%$; trouvé 18,61 %.

Dioxybenzylméthylamine



Cette base s'obtient comme la précédente par déméthylation de la diméthoxybenzylméthylamine décrite ci-après.

Diméthoxy-benzylméthylamine



On la prépare en faisant agir la diméthylamine en solution benzénique sur l'éther chlorhydrique de l'alcool vératrique. On opère en tube scellé, en employant deux molécules de diméthylamine pour une molécule de chlorure de l'alcool vératrique.

La réaction commence à froid et on observe un dégagement de chaleur notable; on chauffe finalement au bain d'huile pendant douze heures à 90-100°. Le contenu du tube scellé est traité par l'acide chlorhydrique dilué; les produits basiques entrent en solution; on sépare par décantation la benzine qui surnage et on lave à l'éther la solution acide.

On déplace ensuite, par la potasse, l'amine de son sel chlorhydrique et on épuise plusieurs fois à l'éther. Les liqueurs éthérées séchées sur du sulfate de soude sec sont distillées au bain-marie et le résidu rectifié dans le vide. En partant de 15 gr. de chlorure, on obtient environ 11 gr. d'amine passant de 132 à 137 sous 12 mm., ce qui fait un rendement de 70 %.

La diméthoxybenzyl diméthylamine dont la densité est 1.0578 à 0° constitue un liquide incolore qui peut cristalliser dans un mélange réfrigérant.

Cette base colore en rouge la phthaléine du phénol et bleuit le tournesol; elle fournit les dérivés caractéristiques des amines : iodhydrate et iodométhylate ci-dessous décrits.

IODHYDRATE DE DIMÉTHOXYBENZYLDIMÉTHYLAMINE. — Ce sel s'obtient en dissolvant la base dans la quantité théorique d'acide iodhydrique; on évapore ensuite à sec dans le vide et on fait recristalliser deux fois dans l'alcool; cet iodhydrate fond alors à 174°.

IODOMÉTHYLATE DE DIMÉTHOXYBENZYLDIMÉTHYLAMINE. — A une solution concentrée de la base ci-dessus, on ajoute un léger excès d'iodure de méthyle; le mélange s'échauffe spontanément, atteignant jusqu'à 45 à 50°; par refroidissement l'iodométhylate se dépose; on le fait recristalliser deux fois dans l'alcool; il fond alors à 179°.

Dioxybenzyl diméthylamine.

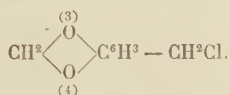
La déméthylation de l'iodhydrate décrit ci-dessus, par chauffage avec un excès d'acide iodhydrique, fournit l'iodhydrate de dioxybenzyl diméthylamine.

Après avoir chassé dans le vide l'excès d'acide iodhydrique, il reste dans le ballon un résidu sirupeux qui ne cristallise pas immédiatement, comme les iodhydrates précédemment préparés par la même voie.

Aussi transforme-t-on ce sel en chlorure par agitation avec une suspension aqueuse de chlorure d'argent fraîchement précipité; après filtration, la liqueur aqueuse est évaporée et laisse un résidu solide de chlorhydrate. Ce sel est recristallisé par dissolution dans l'alcool et addition d'un peu d'éther anhydre;

il fond alors à 183°. Il colore en vert la solution diluée de perchlorure de fer et fournit les mêmes réactions que les solutions d'adrénaline. Dosage de chlore calculé pour $C^6H^{11}O^2NCl$, $Cl\ \% = 17,44$; trouvé $Cl\ \% = 17,36$.

Ether chlorhydrique de l'alcool pipéronylique.



L'alcool pipéronylique qui sert à la préparation de ce chlorure est obtenu en appliquant au pipéronal du commerce la réaction de Cannizzaro, par la potasse alcoolique.

Je ne suis toutefois pas parvenu à effectuer la même réaction en l'absence d'alcool, bien que Barger¹ ait obtenu de cette façon un produit plus pur et un meilleur rendement.

L'alcool pipéronylique est recristallisé dans le tétrachlorure de carbone; il fond alors à 53°; il fournit un phényluréthane qui, après cristallisation dans l'alcool, fond à 102°,5.

PRÉPARATION DE L'ÉTHER CHLORHYDRIQUE. — On opère exactement comme pour l'alcool vératrique, en chlorurant, directement par le gaz chlorhydrique, l'alcool dissous dans l'éther absolu et refroidi dans la glace; le chlorure obtenu peut être purifié par distillation fractionnée; il bout à 130-131° sous 13 mm.

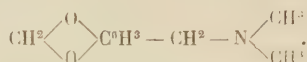
Toutefois, au cours de certaines distillations on observe un départ de gaz chlorhydrique avec polymérisation d'une partie du produit, de sorte qu'il est préférable de purifier par cristallisation. On dissout le chlorure brut dans partie égale d'alcool à 95°; on refroidit alors s'il y a lieu jusqu'à 0° et on essore rapidement; les liquides d'essorage refroidis à —5° ou —10° fournissent encore un peu de chlorure pur.

L'éther chlorhydrique ainsi recristallisé dans l'alcool et séché dans le vide sulfurique fond à 23°, comme l'ont déjà observé Decker et Koch².

1. *Chem. Society* (1908), **93**, 567.

2. *D. ch. Ges.*, **38**, 174 (1905).

Méthylènedioxy benzyl-diméthylamine



Cette base s'obtient en faisant réagir en tube scellé le chlorure de l'alcool pipéronylique sur la diméthylamine.

Dans un large tube scellé contenant 20 grammes de chlorure de l'alcool pipéronylique, on introduit un tube plus fin contenant 48cm³ de solution benzénique de diméthylamine à 28 %. Après fermeture et refroidissement du gros tube, on agite énergiquement pour briser le tube intérieur; la réaction s'amorce aussitôt et le mélange s'échauffe spontanément jusqu'à 60° environ. On achève la réaction en chauffant trois heures au bain d'huile à 120° et on effectue le traitement du produit obtenu comme il a été décrit pour la diméthoxybenzyl diméthylamine.

La base ainsi préparée est fractionnée dans le vide et, après deux distillations, on obtient 15 gr. 5 d'amine bouillant exactement à 125° sous 13 mm.

Rendement 74 % à partir du chlorure.

La densité de cette base est 1,401 à 0°; elle colore en rouge la phtaléine et bleuit le tournesol, mais ne possède pas de propriétés réductrices; elle fournit des sels bien cristallisés qui sont décrits ci-dessous.

CHLORHYDRATE DE MÉTHYLÈNE DIOXYBENZYL DIMÉTHYLAMINE. —

Ce sel a été préparé, à partir de l'iodhydrate cristallisé, par action du chlorure d'argent; recristallisé dans l'alcool, il fond à 223°. On peut l'obtenir directement en ajoutant la base à une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther absolu.

Ce chlorhydrate traité par le pentachlorure de phosphore fournit, après élimination des produits volatils et décomposition par l'eau, le chlorhydrate de dioxyméthylbenzyl diméthylamine fusible à 183°.

IODHYDRATE DE MÉTHYLÈNE DIOXYBENZYL DIMÉTHYLAMINE. — On le prépare en dissolvant la base dans l'acide iodhydrique et évaporant dans le vide. On purifie par dissolution dans l'alcool,

l'addition d'une petite quantité d'éther détermine bientôt la cristallisation du produit. Ce sel fond à 135°.

Iodométhylate de méthylènedioxybenzyl diméthylamine. — Ce dérivé a été obtenu comme les iodométhylates précédents : après deux cristallisations dans l'alcool, il fond à 233°.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

DE LA PARA-OXYBENZYLDMÉTHYLAMINE

(homordénine)

ET DE LA 3-4 DIOXYBENZYLMÉTHYLAMINE

(série de l'adrénaline)

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES RAPPORTS ENTRE LA STRUCTURE ET L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DANS LES SÉRIES DE L'HORDÉNINE ET DE L'ADRÉNALINE

Dans son étude d'ensemble sur les propriétés physiologiques de l'hordénine, M. CAMUS¹ a fait ressortir l'action vasoconstrictive très nette de cet alcaloïde.

REDNER² attribue des propriétés analogues à l'oxyphényléthylamine contenue³ dans l'ergot de seigle et cette base serait, d'après lui, la partie active de la solution aqueuse d'ergotine.

Tout récemment, BARGER et DALE⁴ ont étudié, au point de

1. *Arch. int. Pharm. et Thér.* (1906), **16**, 127.

2. REDNER cité par BARGER et DALE. *Zeitsch. f. ang. Chemie*, (1909), **11**, 1239.

3. BARGER. *Chemic. Society*, **95**, 1123 (1909).

4. BARGER et DALE. *Congrès internat. de Chim. appl.* Section IV a, Londres, 1909; *J^l of Physiol.* **38**, 1909; DALE et DIXON. *J^l of Physiol.* **39**, 25 (1909).

vue spécial de l'action vaso-constrictive, plusieurs bases de la série de l'hordénine et ils ont montré que quelques-unes d'entre elles possèdent des propriétés qui les rapprochent de l'adrénaline. Comme conclusion à leurs recherches, ces auteurs ont essayé de fixer quelles sont, dans ces divers alcaloïdes, les fonctions chimiques qui conditionnent l'action vaso-constrictive. Les composés **non phénoliques**, à chaîne latérale aminée, examinés par eux, se sont montrés peu actifs¹; d'ailleurs, on savait déjà² que la base **non phénolique** $C^6H^5.CO.CH^3.NH$ voisine de l'adrénalone ne produit, même à des doses moyennes, qu'une faible élévation de la pression artérielle, alors que, d'après DALE³, la base **phénolique** correspondante l' ω -amino oxyacétophénone $OH.C^6H^4.CO.CH^3.NH^2$ serait aussi active que l'adrénalone.

BARGER et DALE insistent particulièrement, en terminant, sur la remarquable action vaso-constrictive de l'iodométhylate d'hordénine qui, de toute la série de l'hordénine, serait le dérivé dont l'activité se rapproche le plus de celle de l'adrénaline.

Il y a lieu de remarquer à ce propos, que l'iodométhylate d'hordénine, tout en restant phénolique et aminé, est devenu un dérivé *ammonium quaternaire*; or, dans la **choline** dont les propriétés vaso-constrictives ont été objectivement démontrées avec une netteté évidente par MM. BUSQUET et PACHON⁴, c'est vraisemblablement la fonction **ammonium quaternaire** qui joue le rôle déterminant; il s'ensuit que l'action si remarquable de l'iodométhylate d'hordénine s'expliquerait par sa double fonction d'**ammonium quaternaire** et de phénol à chaîne latérale aminée.

En ce qui concerne l'introduction d'autres fonctions chimiques dans les phénols à chaîne latérale aminée, il ne semble pas que l'on ait précisé, à ce point de vue, l'influence des fonctions cétonique ou alcoolique.

1. On constate déjà chez ces composés l'influence du nombre des atomes de carbone de la chaîne latérale; la phényléthylamine (2 carbones) est plus active que la phénylpropylamine (3 atomes). Voir également page 45.

2. PITINI. *Arch. int. de Pharm. et Thér.* (1905), **14**, 65.

3. DALE cité par TUTIN, F. W. CATON, HANN. *Chem. Soc.*, **95**, 2113 (1909).

4. BUSQUET et PACHON. Sur l'action vaso-constrictive de la choline. (*C. R. Soc. Biol.*, **67**, 218, 17.7.09.) BUSQUET et PACHON. Addition d'effets hypertensifs de choline et d'adrénaline (*C. R. Soc. Biol.*), **67**, 277, 24.7.09.

On sait seulement que, conformément à ce qu'on observe dans la série de l'adrénaline, la fonction alcool possède une action favorisante beaucoup plus marquée que la fonction cétonique; c'est ainsi que l' ω -aminoacétophénone est deux fois moins actif que l'amino₂ oxyphényl₁ éthanol :



Toutefois, ce composé reste encore beaucoup plus faible que l'adrénaline.

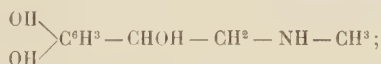
Il résulte de tout cet exposé, que chez les dérivés hordéniques, l'activité vasoconstrictive est très variable; et, si certains d'entre eux peuvent être rapprochés de l'adrénaline, ils sont encore loin de posséder une action aussi intense.

*
* *

Dans la série même de l'adrénaline, les variations d'action physiologique sont également très curieuses. Les dérivés primaires paraissent aussi actifs — sinon plus — que les dérivés secondaires, dont fait partie l'adrénaline elle-même; c'est ainsi que le chlorhydrate de dioxyphényléthanolamine :



serait un peu plus vasoconstricteur que l'adrénaline :



on l'emploie cependant en thérapeutique aux mêmes dilutions.

Or, tandis que les dérivés primaires et secondaires sont d'une activité sensiblement égale, les dérivés tertiaires tels que :



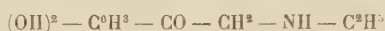
sont totalement inactifs.

Quant aux dérivés quaternaires, chez lesquels nous retrouvons la fonction *ammonium quaternaire* de la choline, si efficace, avons-nous vu, dans l'iodométhylate d'hordénine, on constate

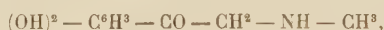
qu'ils sont sensiblement plus actifs¹ que les bases primaires ou secondaires correspondantes.

Le lieu et la nature des substitutions alcoylées ne sont également pas sans influence sur l'action vasoconstrictive des adrénalines et des adrénalones.

Parmi les dérivés secondaires, les bases éthylées paraissent plus actives que les bases méthylées; l'homoadrénalone :



serait plus forte que l'adrénalone :



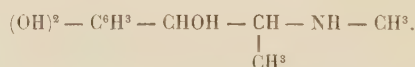
et de même l'homoadrénaline :



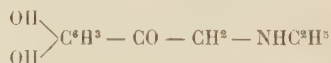
plus active que l'adrénaline. Notons enfin que l'introduction d'une fonction alcool dans le groupe éthylé de l'homoadrénalone supprime toute action sur la pression artérielle, comme c'est le cas pour l'éthanolamine acétopyrocatéchine :



Enfin, fait plus curieux encore, la substitution d'un méthyle sur le CH^2 de l'adrénaline supprime totalement son action spécifique; d'après KOBERT², la C-méthyladrénaline serait inactive :



Le remplacement de la fonction alcool de l'adrénaline par une fonction cétone (adrénalone) affaiblit considérablement l'action vasoconstrictive; l'homoadrénalone :



est 50 fois moins active que l'homoadrénaline et doit être employée en thérapeutique en solution à 5^o/100³.

1. D'après BARGER et DALE. *Loco citato*.

2. KOBERT. Cité par MANNICH et JACOBSON. *Apotheker Zeitung*, 24, 60.

3. *Annales de Merck*, 1908, Darmstadt, juillet 1909, p. 33.

Enfin, il convient de citer en dernier lieu ce fait non moins surprenant que l'adrénaline droite résultant du dédoublement de l'adrénaline synthétique est 15 fois moins active que l'adrénaline gauche naturelle ou synthétique¹.

Tous ces faits montrent qu'il n'était pas sans intérêt d'entreprendre, comme je l'ai fait ici, l'étude pharmacodynamique des deux termes les plus simples que comprennent les séries de l'hordénine et de l'adrénaline.

1. CUSHNY. *J. of Physiol.*, **37**, 430; ABDERHALDEN et MULLER. *Z. f. Phys.*, **58**, 485.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

DU

CHLORHYDRATE DE P. OXYBENZYLDMÉTHYLAMINE

(Chlorhydrate d'homordénine)

I. — Action toxique générale.

A. — Toxicité sous-cutanée.

Pour économiser autant que possible le chlorhydrate d'homordénine dont je ne possédais que des quantités limitées, j'ai dû expérimenter la toxicité sous-cutanée sur de petits animaux de laboratoire; j'ai choisi le rat de préférence à la souris, parce que la toxicité sous-cutanée de l'hordénine pour le rat a été déjà déterminée avec soin par M. CAMUS et qu'il m'était ainsi donné de comparer plus sûrement les deux homologues.

Les résultats que j'ai obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

DÉSIGNATION	POIDS de l'animal	QUANTITÉ de sel injectée par K ^o	RÉSULTATS
	gr.	gr.	
1. Rat blanc	75	0,50	Survie.
2. —	73	0,50	Survie.
3. —	77	0,75	Survie.
4. —	76	0,75	Survie.
5. —	400	1,00	Mort en 4 ^h 25'.
6. —	419	1,50	Mort en 43'.
7. —	420	2,00	Mort en 35'.

a toxicité sous-cutanée varie donc, comme pour l'hordénine, autour de 1 gr. par K°.

B. — Toxicité intraveineuse chez le lapin.

Le chlorhydrate d'homordénine a été injecté par la veine marginale de l'oreille en solution isotonique contenant 0,029 de ce sel par cm³. Le tableau suivant indique l'ensemble des résultats obtenus.

NUMÉROS	POIDS de l'animal	QUANTITÉ de sel injectée par K°	RÉSULTATS
	gr.	gr.	
N° 67	2,480	0,075	Survie.
N° 65.	2,340	0,10	Survie.
N° 62.	2,420	0,12	Survie.
N° 63.	2,820	0,123	Survie.
N° 64.	2,080	0,138	Mort en 3'30".
N° 66.	2,320	0,15	Mort en 2'30".

La toxicité intraveineuse du chlorhydrate d'homordénine pour le lapin est donc d'environ 15 centigr. par K°, ce qui rapporté à la base libre correspond à une toxicité de 12 centigr. par K°.

La dose mortelle du sulfate d'hordénine (25 centigr.) rapportée à la base libre est de 18 centigr. ; il s'ensuit qu'en injection intraveineuse chez le lapin, l'homordénine est sensiblement un tiers plus toxique que l'hordénine.

Tous les animaux expérimentés ont paru éprouver vers la fin de l'injection un frémissement plus ou moins marqué. Après l'injection, à l'exception du lapin n° 67 qui n'a manifesté aucun phénomène apparent, sauf élévation de température rectale d'un demi-degré, tous les autres animaux ont présenté les symptômes suivants : tremblements, convulsions, cris, salivation, dyspnée ; plus tard, abattement et attitude affaissée, après quoi les animaux se remettent le plus souvent ; le lapin n° 66, après quelques courtes convulsions, s'est affaissé et est resté immobile jusqu'à sa mort survenue deux minutes trente secondes après l'injection. Chez les lapins n°s 64 et 66, on a ouvert le thorax immédiatement après la mort et constaté que le cœur continuait encore à battre pendant quelques minutes.

C. — Toxicité intracérébrale.

Les solutions ont été injectées suivant la technique de Roux et BORREL¹. Chez les cobayes 1, 2 et 3, aucun trouble apparent; chez le cobaye 5, secousses violentes, convulsions toniques et cloniques et mort en trois minutes trente secondes; chez le cobaye 4, chutes fréquentes sur le flanc, convulsions cloniques, mouvements répétés de grattage de la tête; après un quart d'heure, l'animal se redresse et se remet à marcher.

Chez les lapins, le phénomène constant, même aux petites doses, a consisté en une exagération très évidente des respirations dont le rythme s'est trouvé presque doublé; cette accélération a persisté pendant plus d'une demi-heure; le lapin 82 n'a éprouvé aucun trouble apparent; les autres ont manifesté tantôt des convulsions cloniques répétées toutes les dix ou vingt secondes, tantôt de la prostration. Le lapin 84 a présenté pendant les jours suivants une phase d'excitation persistante avec mouvements incessants de manège autour de sa cage; sa mort est survenue dans la nuit du troisième jour.

Les tableaux suivants résument les résultats d'ensemble :

TOXICITÉ INTRACÉRÉBRALE (lapin et cobaye).

NUMÉROS	POIDS de l'animal	QUANTITÉ de sel injectée par K ^o	RÉSULTATS
	gr.	gr.	
Lapins, n ^o 82	2.860	0,008	Survie.
— n ^o 83	2.780	0,016	Survie.
— n ^o 84	2.480	0,0322	Mort au 3 ^e jour.
— n ^o 85	2.520	0,0476	Mort en 3'.
Cobayes 1.	590	0,0030	Survie.
— 2.	570	0,0063	Survie.
— 3.	540	0,0135	Survie.
— 4.	495	0,0300	Survie.
— 5.	450	0,0330	Mort en 3'30".

La dose toxique de chlorhydrate d'homordénine en injection intracérébrale est donc sensiblement voisine de 35 milligr. par K^o chez le lapin comme chez le cobaye.

1. Ann. Inst. Pasteur, 12, 227-228 (1898).

II. — Action du chlorhydrate d'homordénine. sur le cœur de grenouille.

Conditions des expériences.

Je me suis servi de la pince cardiographique de MAREY (modèle *à poids*) et dans la plupart des cas j'ai préalablement

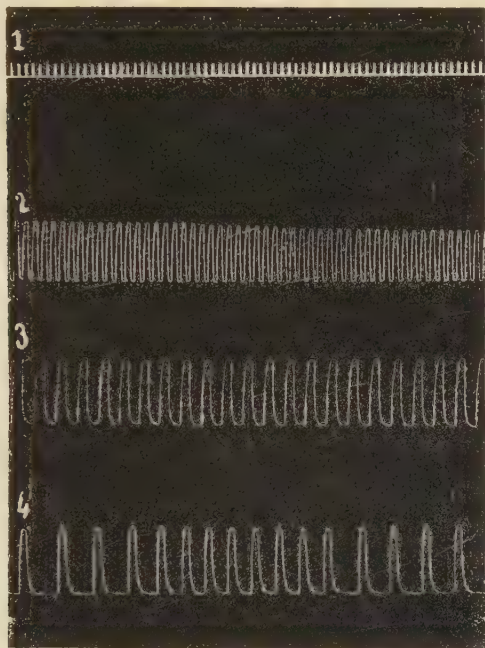


FIG. 1. — Action de l'homordénine sur le cœur de grenouille "in situ".

Ligne 1, temps en secondes ; ligne 2, rythme normal ; ligne 3, 4'30'' après l'instillation d'une goutte de solution au 1/20, 20 pulsations par minute ; ligne 4, 3' après instillation d'une goutte de solution au 1/10.

détruit la moelle de la grenouille ; dans d'autres cas, j'ai soumis l'animal à l'action du curare ; les résultats ont toujours été identiques.

Le chlorhydrate d'homordénine a été employé en solution au 1/40, au 1/20 et au 1/10 ; le plus souvent j'ai procédé par instillations.

EXPÉRIENCE I.

Grenouille 48 gr. moelle détruite. 47 pulsations par minute.
 Instillation : I goutte de solution au 1/20 de chlorhydrate d'homordénine dans l'eau salée à 6 ‰. Le nombre des pulsations décroît graduellement.

Après 30''	45
— 50''	43
— 1'30''	28
— 2'30''	24
— 4'30''	22

Pendant le même temps, l'amplitude des battements a légèrement augmenté. Pendant les minutes suivantes, le nombre des pulsations est resté stationnaire et n'a pas été sensiblement modifié (20 par minutes), malgré l'addition d'une nouvelle goutte au 1/20.

On instille alors X gouttes de la même dilution, on observe successivement :

Après 1'.	19
— 3'.	18
— 6'.	16,5, 14,7, 15,8 arythmie.

On instille une goutte de solution au 1/10, le nombre des pulsations ne varie plus sensiblement :

15,8 15,2 14,7 15,2

mais le cœur est nettement arythmique, l'amplitude diminue considérablement et vers la septième minute qui suit cette dernière instillation, le cœur tend à s'arrêter en systole.

A ce moment, on instille quelques gouttes d'eau salée et le cœur reprend, une minute après, avec un rythme de 23 pulsations à la minute et une amplitude de 6 mm.; il continue ensuite à battre longtemps encore après la fin de l'expérience.

EXPÉRIENCE II.

Grenouille 52 gr., moelle détruite, 30 pulsations par minute.
 Instillation I goutte de solution de chlorhydrate d'homordénine au 1/40 dans l'eau salée à 6 ‰.

Après deux minutes, on note 28 pulsations; nouvelle instillation de II gouttes; après deux nouvelles minutes on constate 25,5 pulsations et on instille alors II gouttes au 1/20; une minute après le nombre des pulsations tombe à 24; pendant la quatrième minute on inscrit 20; on laisse le cœur se reposer quelques instants; à la nouvelle prise, on compte 16 pulsations.

On instille alors X gouttes au 1/20, et le nombre des pulsations décroît peu à peu jusqu'à 11, où il se maintient assez régulièrement sans présenter l'arythmie observée dans l'expérience précédente.

D'une façon générale, on constate l'allongement des systoles qui deviennent plus lentes, plus prolongées que les diastoles.

En résumé, le chlorhydrate d'homordénine, instillé sur le cœur de grenouille « in situ », produit un ralentissement progressif du nombre des pulsations avec légère augmentation de leur amplitude; quand la dose est assez forte, ce ralentissement est accompagné d'arythmie avec tendance à l'arrêt systolique; le retour du cœur « ad integrum » est possible.

L'étude du sulfate d'hordénine faite dans les mêmes conditions a donné des résultats sensiblement analogues.

III. — Action du chlorhydrate d'homordénine sur la circulation.

Étude expérimentale chez le chien.

C'est sur le chien qu'ont été entreprises mes expériences; ces animaux, autant que possible à jeun depuis vingt-quatre heures, ont été anesthésiés par le chloralose à raison de 10 centigr. par K^o et en solution au centième préparée extemporanément; l'injection a été faite par la veine saphène au moyen d'une canule placée à demeure et par laquelle on peut ultérieurement injecter les substances à essayer; la canule en communication avec le manomètre a été introduite dans l'une des carotides; on a d'autre part isolé le pneumogastrique afin de pouvoir se rendre compte de l'état de son excitabilité au cours de l'expérience; la pression artérielle est mesurée par le kymographe de LUDWIG et inscrite par le grand enregistreur d'Engelmann. L'explorateur thoracique à deux ampoules de MAREY permet de relever le rythme respiratoire.

Je signalerai dès à présent que le phénomène essentiel qui se produit du côté de la circulation après l'injection intraveineuse de 2 à 10 centigr. de chlorhydrate d'homordénine est une élévation sensible de la pression sanguine; toutes mes expériences en témoignent, que l'animal ait été ou non atropinisé; j'étudierai en détail pour chaque expérience les autres phénomènes.

EXPÉRIENCE I.

Chien loulou, mâle, 11 kilos, chloralosé. On a enregistré simultanément les variations de la pression artérielle et les variations de volume du rein.

Au début de l'expérience, la valeur moyenne de la pression est de 15 cm. 5 de mercure, il y a 185 pulsations et 11 à 12 respirations par minute.

Première injection. — On injecte alors dans la saphène 0,002 par K°, soit en tout 0,022 dissous dans 1 cm³ d'eau distillée.

Vingt secondes après le début de l'injection, la pression artérielle commence à s'élever lentement et progressivement de façon à atteindre son point culminant (17) vers la 60^e seconde; 1'20" après l'injection, on note Pr. Hg 17,5. Respirations 12 à 13 et 212 pulsations. Tandis que la pression artérielle reste stationnaire, le cœur continue à s'accélérer, alors que le nombre de respirations croît lentement; 2'30" après l'injection, 234 pulsations. Finalement décroissance lente; à la cinquième minute on est revenu aux chiffres initiaux 185 pulsations et 11 à 12 respirations; mais la pression se maintient aux environs de 17 cm. 5 (voir fig. 2, p. 39).

Deuxième injection 5'40". — On injecte 0,008 par K°, soit en tout 0,0919 de chlorhydrate dissous dans 1 cm³ d'eau. On observe bientôt une ascension brusque jusque vers 20 cm. 5 de mercure, suivie bientôt d'une chute égale (17 cm. 5; pendant cette période, qui présente de très grandes oscillations, on note seulement 140 pulsations alors que les respirations sont, comme après la première injection, nettement augmentées (19). Pendant que la pression s'élève ensuite lentement, il y a accélération des pulsations et diminution du nombre des respirations; à la troisième minute, on vérifie que le pneumogastrique est toujours excitable.

Troisième injection. — On injecte la même quantité que ci-dessus (0,008 par K°, les phénomènes sont sensiblement identiques (voir fig. 3, p. 39). Le tableau de la page 40 rassemble les principaux résultats des 3 injections.



FIG. 2. — Action du chlorhydrate d'homoréline sur le cœur et le rein du chien après injection intraveineuse d'une dose faible : 0.002 par kilo (expérience 1, 1^{re} injection, page 38), le signe + indique le commencement de l'injection.

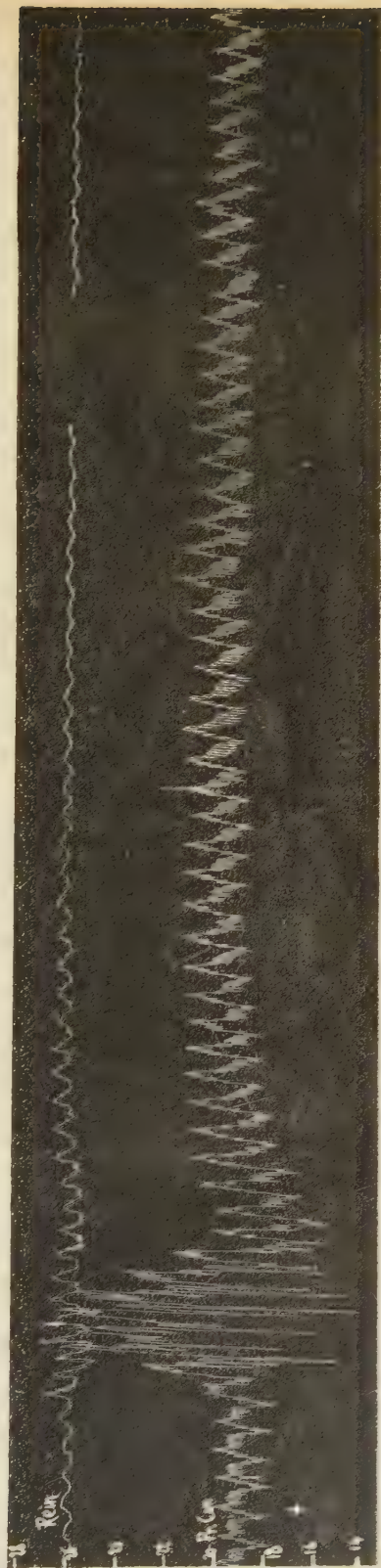


FIG. 3. — Action d'une dose forte : 0.008 par kilo — expérience 1, 3^{me} injection, page 38, le signe + indique le commencement de l'injection.

EXPÉRIENCE I.

TEMPS	QUANTITÉ INJECTÉE par K°	OSCILLATIONS extrêmes de la pression artérielle en cm. de mer- cure	NOMBRE de pulsations par minute	NOMBRE de respirations par minute
»	Avant 1 ^{re} Injection.	45,5 — 47,5	183	41 à 42
0	1 ^{re} Inj. 0,002 par K°.	» »	»	»
1'		47,5 — 49,5	»	»
1'20"		47,5 — 20	212	42 à 43
2'30"		» »	234	»
3'		» »	234	»
5'		47,5 — 20	183	41 à 42
»		» »		
»	Avant 2 ^e Injection.	47,5 — 20	183	41
0	2 ^e Inj. 0,008 par K°.	» »		
20"		» 25,5	440	49
30"		46,5 — 47,5	175	»
4'30"		48,5 — 20,5	184	45
2'30"		49 — 21	200	42 à 43
»	Pneumogastrique toujours excitable.	» »		
»	Avant 3 ^e Injection.	48 — 20	162	42 à 43
0	3 ^e Inj. 0,008 par K°.	» »		
20"		» 27	431	48
50"		46,5 — 20,5	»	46
1'40"		49,5 — 22	»	45
1'30"		20 — 22	184	43
3'30"		49,5 — 21,5	175	»

En résumé, l'injection de chlorhydrate d'homordénine à la dose d'environ 1 centigr. par K° produit une élévation brusque et passagère de la pression artérielle (5-7 cm. Hg) immédiatement suivie d'une légère chute au-dessous de la normale, puis, d'une élévation lente, faible et assez persistante; pendant ce temps, les pulsations cardiaques sont tout d'abord ralenties, puis nettement accélérées.

Avec les petites doses d'homordénine (0,002 par K°) la première phase (élévation brusque de la pression et ralentissement cardiaque) ne se produit pas; il y a simplement élévation lente et plus durable de la pression, avec accélération progressive des pulsations qui ne tardent pas cependant à décroître.

Il était intéressant, spécialement en vue d'interpréter les phénomènes cardio-vasculaires observés ci-dessus, d'examiner les particularités qui pourraient se manifester dans l'action de l'homordénine sur l'animal atropinisé. C'est dans ce but qu'ont été entreprises les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE II.

Chien jaune, mâle, 12 K°, chloralosé, puis atropinisé.

A. *Inscription simultanée des variations de la pression sanguine et du volume du rein.* — Quelques minutes avant de commencer l'injection, on note une pression de 16 cm. de mercure, 176 pulsations et 12 respirations par minute; on injecte 0,0083 de chlorhydrate d'homordénine par K°, soit en tout 0,40 eg. dissous dans 1 cm³ d'eau.

Vingt secondes après cette injection, on observe une ascension brusque à 19 cm., bientôt suivie d'une chute rapide jusqu'à 12 cm. 5 et d'une ascension également rapide jusque vers 15 cm. (40^e seconde); pendant ce temps, les respirations (25-26) et les pulsations (246) se sont très notablement accélérées.

Une chute moins brusque fait suite à cette seconde élévation; la pression descend alors à 10 cm. à la 80^e seconde; à partir de ce moment, ascension très lente, puis retour à la pression initiale 13 cm. 5'); on note alors une diminution très sensible des pulsations (215) et surtout des respirations redevenues à peu près normales.

TEMPS	DOSE PAR K°	PRESSIION artérielle	NOMBRE de pulsations par minute	NOMBRE de respirations par minute
A. Circulation et Rein.				
»	Sulfate atropine.	13	176	12
0	Inj. 0,0083 par K°.	»	»	»
20 ^{''}		19	246	25-26
30 ^{''}		12,5		
40 ^{''}		15		
1'20 ^{''}		10	»	»
2'30 ^{''}		12	»	20-21
4'		12,5		
5'		13	215	13-14
B. Circulation et Respiration.				
»	»	13	200	10
0	Inj. 0,0083 par K°.	»	»	»
15 ^{''}		16,5	238	25
35 ^{''}		15		
4'		19,5		
2'		17	220	»
3'		15,5		
4'		14		

B. *Inscription simultanée des variations de la pression sanguine et des mouvements respiratoires.* — Avant de faire l'injection, on note

une pression de 13 cm., 200 pulsations et 10 respirations par minute; on injecte alors la même quantité qu'en A; les variations de pression sont analogues à celles déjà observées, mais elles s'effectuent suivant un mode un peu différent.

Toutefois, on observe une accélération identique et de courte durée des pulsations cardiaques et des mouvements respiratoires; de même, dès la 3^e ou 4^e minute, on retrouve les chiffres initiaux, 200 pulsations et 10 respirations.

EXPÉRIENCE III

Chien blanc-noir, mâle, 8 K^o, chloralosé et atropinisé.

On enregistre à la fois la pression artérielle et la respiration. Avant l'injection d'homordénine, la valeur moyenne de la pression est de 14 cm. de mercure; on compte 137 pulsations et 11 respirations par minute. On injecte par la saphène 0,008 milligr. par K^o, soit en tout 0,064 dans 1 cm³ d'eau distillée.

Vers la 20^e seconde après l'injection, il y a ascension brusque pendant dix secondes, puis, chute aussi brusque, avec minimum restant plus élevé que la pression initiale; pendant le même laps de temps, les pulsations ne sont pas sensiblement augmentées alors que les respirations atteignent 17 par minute.

À la 50^e seconde, il y a relèvement progressif de la pression qui atteint bientôt (70") son maximum et se maintient ainsi jusqu'à ce qu'on interrompe l'expérience, c'est-à-dire 5'36" après l'injection. Pendant le relèvement et le plateau final, les pulsations cardiaques atteignent 152 par minute, puis décroissent ensuite sensiblement jusqu'à la fin de l'expérience, on note alors 146 pulsations par minute; pendant tout ce temps, les respirations qui étaient auparavant de 18 par minute diminuent progressivement pour revenir avant la fin de l'expérience au rythme initial (voir fig. 4, p. 43).

Circulation et respiration.

TEMPS	DOSE PAR K ^o	PRESSION artérielle en cm. Hg	NOMBRE de pulsations par minute	NOMBRE de respirations par minute
	Sulfate atropine.			
»	»	14,0	137	11
0	Inj. 0,008 par K ^o .	20,0	»	»
30"		»	140	17
50"		14,5	»	»
1'10		17,0	152	»
5'		16,5	146	11

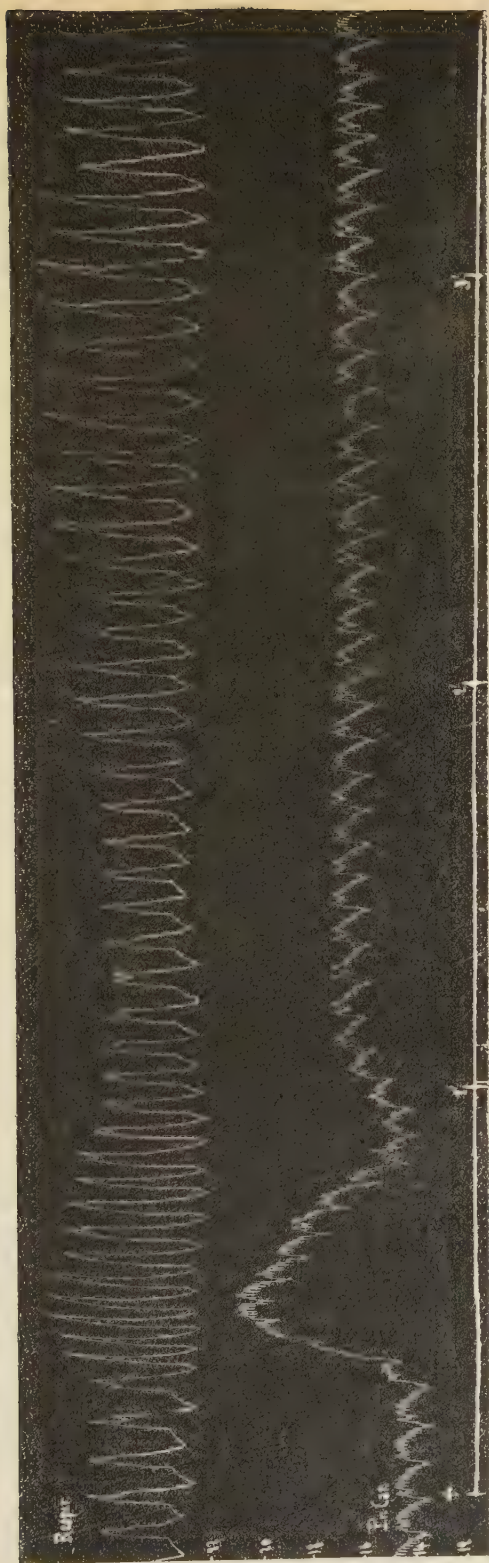


FIG. 4. — Action du chlorhydrate d'homordénine sur la pression artérielle et sur la respiration chez le chien atropinisé et chloralosé. En + injection dans la saphène de 0.008 milligr. par kilo de chlorhydrate d'homordénine (expérience III, page 42). La respiration est enregistrée avec l'explorateur thoracique de Marey à deux ampoules; les lignes ascendantes indiquent les inspirations et les lignes descendantes, les expirations.

Conclusions de l'action de l'homordénine sur la circulation.

I. — L'injection intra-veineuse de petites doses (0,002 par K°) de chlorhydrate d'homordénine, chez le chien chloralosé, détermine une faible élévation de la pression artérielle, en même temps qu'une accélération sensible des pulsations cardiaques.

Avec les doses plus fortes (0,008 par K°), on observe, dans l'action du même sel, deux phases bien distinctes. Dans une **première phase** de courte durée, il se produit une élévation brusque et assez importante de la pression artérielle qui retombe bientôt à son niveau normal et même un peu au-dessous, tandis que, concomitamment, il y a ralentissement des pulsations cardiaques. Dans une **deuxième phase**, la pression artérielle s'élève de nouveau lentement et faiblement (2 à 3 cm. de Hg), tandis que les pulsations cardiaques arrivent non seulement à atteindre le régime normal, mais à présenter de l'accélération.

En résumé, **au point de vue vasculaire**, doses faibles et doses fortes produisent, avec des variantes toutefois, une action hypertensive commune; **au point de vue cardiaque**, les doses faibles provoquent exclusivement de l'accélération, alors que les doses fortes déterminent d'abord un ralentissement, puis de l'accélération des battements.

II. — Chez l'animal atropinisé, l'action hypertensive de l'homordénine se manifeste avec plus d'importance encore et plus de durée; **au point de vue cardiaque**, non seulement les doses fortes ne produisent plus aucun ralentissement, mais elles déterminent exclusivement, comme les doses faibles, de l'accélération des battements du cœur.

III. — Des conclusions précédentes, il résulte donc, d'une part, que chez l'animal normal, le ralentissement cardiaque provoqué dans une première phase par les doses fortes d'homordénine, concomitamment avec l'élévation de la pression artérielle, est dû à une excitation passagère de l'appareil cardio-inhibiteur; il en résulte, d'autre part, que l'effet hypertensif relève essentiellement d'une action vaso-constrictive; sinon, l'excitation passagère de l'appareil cardio-inhibiteur, pendant

la première phase d'effet des doses fortes, amènerait nécessairement une dépression, qu'empêchent justement de se manifester les phénomènes constricteurs produits dans le même temps sur les vaisseaux.

En définitive, l'homordénine est donc essentiellement un agent vaso-constricteur.

IV. — Si maintenant nous comparons l'action de l'homordénine à celle de son homologue l'hordénine, telle qu'elle ressort des expériences de CAMUS¹, on voit que ce n'est qu'aux doses de 0,008 par K^o qu'on réalise des effets analogues à ceux obtenus avec des doses plus faibles de sulfate d'hordénine (0.001). L'homordénine serait donc environ dix fois moins active que son homologue l'alcaloïde des touraillons.

Or, on savait déjà d'après BARGER et DALE² que, chez les phénols à chaîne latérale aminée, l'activité vaso-constrictive est en partie conditionnée par le nombre d'atomes de carbone de la chaîne latérale; d'après ces auteurs, les bases où cette chaîne contient deux atomes de carbone sont plus actives que les bases qui en renferment trois ou plus. L'exemple nouveau fourni par l'homordénine permet de compléter ces conclusions qu'on peut formuler de la façon suivante :

Chez les phénols à chaîne latérale aminée, l'action vaso-constrictive est maximum pour les composés possédant dans leur chaîne latérale deux atomes de carbone; au-dessus et au-dessous de ce nombre d'atomes de carbone, l'action est notablement affaiblie³.

Action du chlorhydrate d'homordénine sur la respiration.

Les tracés de la pression sanguine, qui ont été reproduits dans les pages précédentes, suffisent pour permettre d'apprécier les modifications respiratoires déterminées par l'homordénine; toutefois, dans deux cas, les mouvements respiratoires ont été

1. Arch. int. de Pharm. et Thér., 16 89 (1906).

2. BARGER et DALE. Zeitsch. f. ang. Chemie, 1909, II, 1239.

3. BARGER et DALE ont observé une loi analogue pour les amines primaires de la série grasse; l'amylamine en C⁵ et l'hexylamine en C⁶ sont les plus actifs et se rapprochent de l'adrénaline; au-dessus et au-dessous de ces amines l'activité est fortement diminuée (J. of Physiol., 38, 1909).

enregistrés directement; les détails opératoires ont été mentionnés dans les expériences II (2^e partie) et III.

L'injection intra-veineuse de chlorhydrate d'homordénine produit presque immédiatement (20") une courte phase d'accélération respiratoire, après quoi il y a retour progressif à la normale.

La phase passagère et initiale d'accélération n'est pas suivie comme pour l'hordénine d'une période intermédiaire d'apnée¹.

L'atropinisation de l'animal ne paraît pas modifier les troubles respiratoires consécutifs à l'injection de l'homordénine.

Chez les lapins qui ont reçu en injection intra-veineuse une dose non toxique, on observe également une accélération respiratoire; chez ceux qui, au contraire, ont reçu une dose mortelle en quelques minutes, on constate que c'est aux troubles respiratoires qu'il faut attribuer la cause de la mort rapide de l'animal.

Enfin, chez les lapins qui ont reçu l'homordénine en injection intra-cérébrale, il y a polypnée intense et prolongée; le nombre de respirations atteint jusqu'à 90 et 100 par minute.

1. CAMUS. *Arch. int. Pharm. et Thér.*, **16**, 147 (1916).

CHAPITRE III

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DU CHLORHYDRATE DE DIOXYBENZYLMÉTHYLAMINE (série adrénalique)

I. — Action toxique générale.

A. — Toxicité intraveineuse (lapins).

J'ai employé tantôt une solution au vingtième dans l'eau distillée, tantôt une solution au cinquantième additionnée de chlorure de sodium en quantité suffisante pour obtenir une solution isotonique.

Au-dessous de 0,05 centigr. par K°, les animaux n'ont présenté aucun symptôme appréciable ; vers 0,075 par K°, on constate une réaction immédiate très nette ; le lapin crie, il reste affaissé et ne se remet que lentement ; vers 0,12 par K°, apparaît la dose toxique. Le tableau ci-dessous donne le résumé des résultats.

NUMÉROS	POIDS de l'animal	QUANTITÉ de sel injectée par K°	RÉSULTATS
	gr.	gr.	
N° 76.	2,400	0,01	Survie.
N° 77.	2,150	0,023	Survie.
N° 78.	2,600	0,038	Survie.
N° 79.	2,000	0,075	Survie.
N° 83.	2,490	0,15	Mort en 3'.

En résumé, le chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine en

injection intraveineuse est aussi peu toxique que le sel correspondant de l'homordénine; il paraît d'autre part cinq cents fois moins toxique que l'adrénaline naturelle.

B. — Toxicité intracérébrale (cobayes).

On a employé, comme dans l'injection intraveineuse, des solutions au cinquantième et au vingtième.

Déjà à partir de 1 centigr. par K°, les animaux présentent des troubles consistant en tremblements, grattages et en secousses fréquentes du train postérieur; la dose toxique paraît située entre 0,03, et 0,04 par K°.

NUMÉROS	POIDS de l'animal	QUANTITÉ de sel injectée par K°	RÉSULTATS
N° 1	gr. 480	gr. 0,008	Survie.
N° 2	525	0,016	Survie.
N° 3	400	0,037	Mort le 2 ^e jour.
N° 4	505	0,04	Mort en 50'.
N° 5	495	0,04	Mort en 24'.

En résumé, la toxicité du chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine en injection intracérébrale est d'environ 0,035 par K°, c'est-à-dire sensiblement analogue à celle du chlorhydrate d'homordénine.

II. — Action du chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine sur le cœur de grenouille « in situ ».

J'ai opéré dans les mêmes conditions que pour l'homordénine; dans une série d'expériences, le sel essayé a été employé en solution au centième dont on a instillé d'abord une, puis deux et trois gouttes; dans une autre série, j'ai expérimenté des solutions au centième, au quatre-vingtième et enfin au quarantième; on instillait chaque fois une ou plusieurs gouttes de ces dilutions.

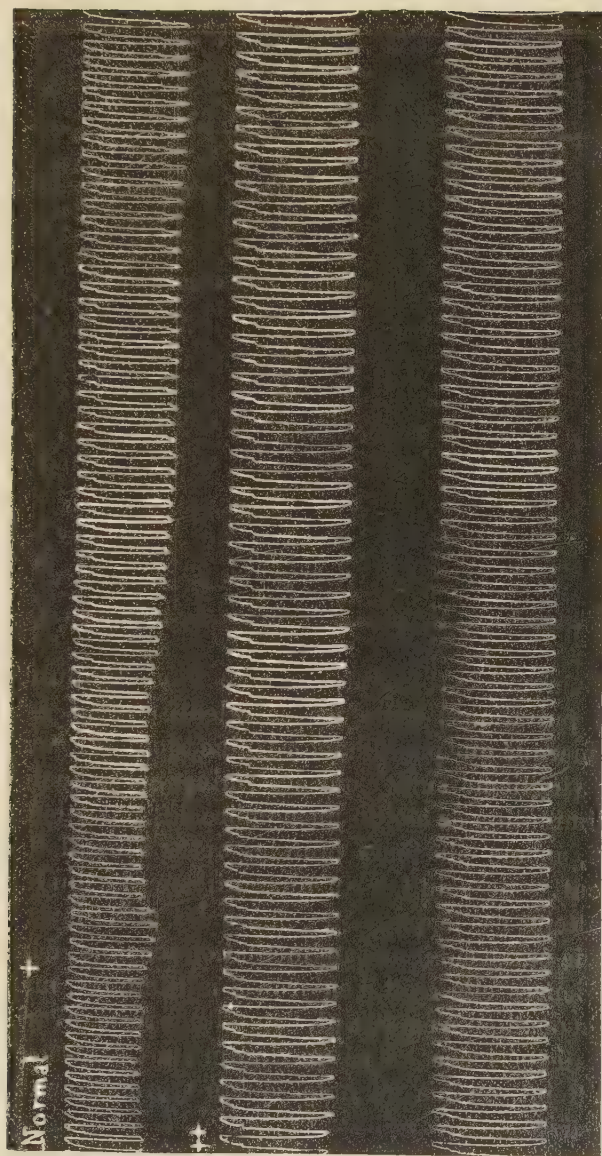


Fig. 5. — Action du chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine sur le cœur de grenouille "in situ".
 Ligne 1, en +, instillation d'une goutte de solution au 1/100°; ligne 2, en ++, instillation de trois gouttes de la même solution;
 ligne 3, après lavage par instillation d'eau salée à 6 o/100.

GRENOUILLE, 46 GRAMMES (moelle détruite).

TEMPS	NOMBRE DE PULSATIONS par minute	AMPLITUDE
0.	34	11
30" à 45"	Instillation d'une goutte au 1/100 ^e .	11
1'.	31	13
1'40"	29	14
2'30"	28	14
3'.	Instillation de deux gouttes au 1/100 ^e .	14
3'30"	28	13,5
4'30"	26	14
5'30"	26	14
6'.	26	14,5
6'30"	Instillation de trois gouttes au 1/100 ^e .	15,5
8'30"	25	16,5
9'.	»	17
10' à 12'	25	17
15'.	Lavage avec eau salée.	15,5
33'.	25,5	»
43'.	25	»

Comme phénomène constant, on note une diminution du nombre des pulsations; toutefois, ce ralentissement est loin d'être aussi marqué que pour l'homordénine, dont une goutte de solution au vingtième suffit pour déterminer après quatre minutes une diminution de moitié du nombre des pulsations cardiaques; ici, même plusieurs minutes après l'instillation de quelques gouttes de solution au quarantième, la diminution observée n'atteint pas le quart du nombre des pulsations.

L'amplitude paraît subir une augmentation sensible; dans certaines expériences elle croît d'environ 3 millimètres, mais dès qu'un certain maximum est atteint, l'amplitude reste invariable; dans d'autres expériences où ce maximum était peut-être normalement atteint, on n'a pu noter qu'un accroissement d'un seul millimètre.

III. — Action du chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine sur la circulation.

Étude expérimentale chez le chien.

Cette étude a été faite dans les mêmes conditions que pour le chlorhydrate d'homordénine avec le kymographe de Ludwig et le grand enregistreur d'Engelmann.

La solution à essayer a été préparée quelques minutes avant l'injection et elle a été rendue isotonique par addition de la quantité calculée de chlorure de sodium.

La première expérience a été effectuée sur un chien male pesant 9 K^o et préalablement chloralosé. Le tableau de la page 53 donne en détail les différentes variations de la pression sanguine et du nombre des pulsations cardiaques; les chiffres des respirations n'y ont pas été reportés, mais le graphique inséré ci-après permet de les compter; ils étaient d'environ 4 par minute avant l'expérience et se sont maintenus à 3, puis 3,5 par minute pendant la période enregistrée.

On voit que pour chacune des trois injections, faibles (0,004), ou fortes (0,005), les mêmes phénomènes se répètent très régulièrement, à savoir, un abaissement brusque et fugace de la pression artérielle avec ralentissement passager des battements cardiaques et de la respiration. Puis, assez rapidement, la pression monte et dépasse bientôt la normale de 4 ou de 5 cm. suivant que la dose injectée a été faible ou forte; en même temps on observe une accélération progressive des battements cardiaques, qui, finalement, redeviennent normaux ou légèrement au-dessous du chiffre initial (voir fig. 6, p. 52).

L'élévation de pression persiste pendant quelques minutes puis diminue progressivement et tend même à tomber au-dessous de la normale (voir 2^e injection après cinq minutes).

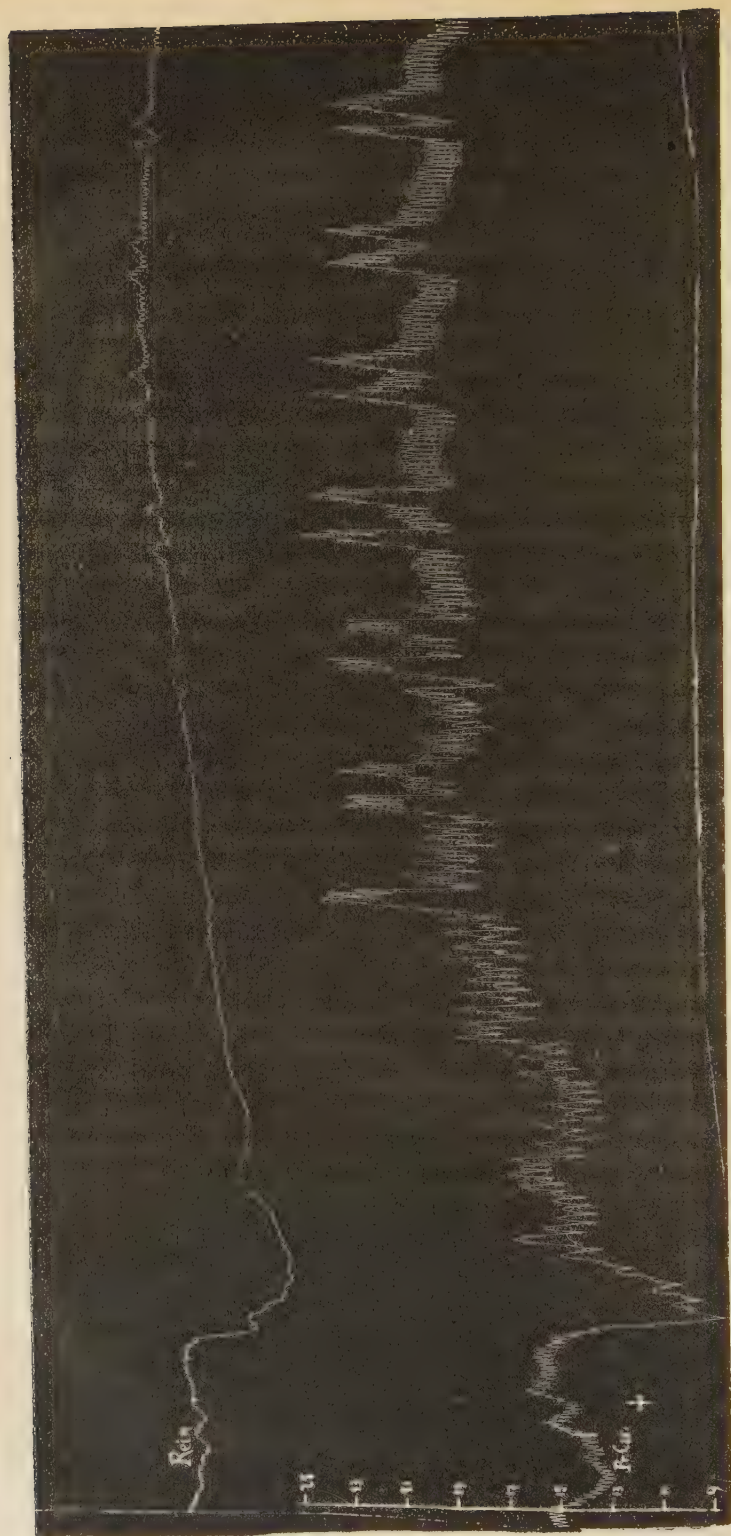


FIG. 6. — Action du chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine sur la pression artérielle et sur le rein chez le chien chloralosé. En +, injection par la saignée de 0.05 centigr. de ce chlorhydrate (expérience I, 3^{me} injection, page 34).

EXPÉRIENCE I.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (Oscillations extrêmes en centimètres de mercure)	NOMBRE DE PULSATIONS par minute (Moyennes)
Avant injection.	13 — 15	92
0	Injection de 1 milligr. par K°.	»
15"	8	27
20"	11	»
30" à 60"	14 — 16	76
1' à 2'	14 — 17	79
2' à 3'30"	14 — 16	
Avant 2 ^e injection.	13 — 15	96
0	Injection de 5 milligr. par K°.	»
12"	9 — 11,5	27
25" — 40"	14 — 18	54
40" — 60"	13,5 — 15	56
1' — 1'30"	16 — 18	»
1'30" — 2'	17 — 25	»
2' — 3'	16,5 — 24	103
3' — 4'	16 — 22	104
4' — 4'30"	15 — 20	112
4'30" — 5'	15 — 18	114
> 5'	14 — 16	100
	12 — 15	96
		81
Avant 3 ^e injection.	13 — 14,5	107
0	Injection de 5 milligr. par K°.	»
12"	9 — 11	42
20" — 55"	14 — 15,5	48
1' — 1'15"	16 — 17,5	57
1'20" — 2'20"	18 — 23,5	69
2'30" — 3'75"	19 — 22,5	84
3'15" — 4'15"	18 — 21,5	107
4'30" — 5'30"	17 — 19,5	105
> 6'	17 — 18,5	»

En résumé, chez le chien normal deux phases bien distinctes doivent être signalées dans l'action du chlorhydrate de dioxylbenzylméthylamine sur la circulation; d'abord, une phase passagère caractérisée par une chute brusque de la pression artérielle, avec ralentissement des battements cardiaques et de la respiration; puis une phase durable avec élévation persistante de la pression artérielle et accélération des pulsations cardiaques.

Il y avait lieu de chercher à analyser le mécanisme de la production de ces phénomènes; j'ai essayé à cet effet l'action des mêmes doses sur l'animal atropinisé.

Les divers points de l'expérience sont résumés dans le tableau suivant (voir le tracé ci-contre, fig. 7, p. 55).

EXPÉRIENCE II SUR CHIEN ATROPINISÉ.

TEMPS	PRESSIION ARTÉRIELLE (Oscillations extrêmes en centimètres de mercure)	NOMBRE DE PULSATIONS par minute
Avant injections.	12 — 13	"
0	Injection de 1 milligr. par K ^o .	"
40"	12.5 — 14	"
1'30"	13 — 14.5	"
1'30" — 3'	13 — 14.5	"
Avant 2 ^e injection.	12 — 14	140
0	Injection de 5 milligr. par K ^o .	"
15"		142
45" — 1'30"	— 23	146
1'30" — 2'	19 — 21	150
2' — 2'40"	17 — 20	146
2'40" — 3'	16 — 18	"
3' — 6'30"	14 — 16	"
> 6'30"	13 — 15	"

Ces résultats montrent que la phase initiale passagère observée dans l'expérience précédente n'existe plus chez l'animal atropinisé. L'appareil cardio-inhibiteur intervient donc pour une grande part dans la production de ce phénomène.

Le ralentissement cardiaque est dans ce cas, comme pour l'homordénine, dû à une excitation passagère, pendant la première phase, de l'appareil cardio-inhibiteur.



FIG. 7. — Action du chlorhydrate de dioxibenzylméthylamine sur la pression artérielle et sur le rein, chez le chien chloralo-é et atropinisé. En —, injection de 0.03 de ce chlorhydrate (expérience II, 2^{me} injection, page 73).

Conclusions de l'action de la dioxybenzylméthylamine sur la circulation.

Le tracé reproduit dans la figure 7, page 55, concernant l'expérimentation chez un animal atropinisé, montre objectivement que l'effet principal observé par injection intraveineuse de dioxybenzylméthylamine relève essentiellement, comme dans le cas de l'homordénine, d'une action vaso-constrictive.

On voit, en effet, la courbe volumétrique du rein subir une chute manifeste au moment de la hausse importante de la pression artérielle.

En définitive, dans son action sur la circulation, le chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine présente qualitativement les deux phases typiques de l'adrénaline¹ : 1° une phase initiale fugace consistant en une chute de la pression sanguine, avec ralentissement des battements cardiaques et de la respiration; 2° une phase secondaire persistante, caractérisée par une élévation rapide et durable de la tension sanguine avec accélération progressive des pulsations cardiaques.

Il ne m'a pas été permis de comparer expérimentalement les effets quantitatifs de l'adrénaline avec ceux du chlorhydrate de dioxybenzylamine; on peut néanmoins les apprécier approximativement en remarquant que ce n'est qu'aux doses de 0 gr. 005 par K° d'animal que l'on peut, avec le produit étudié ici, réaliser les mêmes effets qu'avec des doses d'adrénaline d'environ 0 gr. 0005; l'adrénaline serait donc au moins 100 fois plus active que le chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine.

Il faut donc en conclure que la fonction alcool de l'adrénaline joue un rôle important au point de vue de l'action vaso-constrictive; toutefois, ce rôle paraît être exclusivement additif puisque les composés où cette fonction manque déterminent qualitativement les mêmes phénomènes.

1. Cf. in POUCHET : *Précis de Pharm. et Mat. méd.* Paris, Doin, 1907, p. 749.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Partie chimique.

J'ai préparé de nouveaux alcaloïdes synthétiques appartenant aux séries de l'hordénine et de l'adrénaline.

Deux d'entre eux constituent les termes les plus simples de ces séries; ce sont l'oxybenzyldiméthylamine ou homordénine (homologue inférieur de l'hordénine) et la dioxybenzylméthylamine, substance voisine de l'adrénaline, dont elle ne diffère que par la suppression du chaînon alcoolique CHOH .

A part ces deux types, dont j'ai étudié spécialement les propriétés physiologiques (partie pharmacodynamique), j'ai préparé également, outre de nombreux produits intermédiaires non encore décrits, d'autres nouveaux alcaloïdes analogues, parmi lesquels je citerai surtout :

La méthylisohordénine,

L'oxyhordénine et son homologue supérieur,

La dioxybenzyldiméthylamine.

Partie pharmacodynamique.

I. — Chlorhydrate d'oxybenzyldiméthylamine (homordénine).

Ce sel est sensiblement aussi peu toxique que l'hordénine en injection sous-cutanée; mais, en injection intraveineuse, sa toxicité est environ un tiers plus forte.

Le chlorhydrate d'homordénine a, sur la circulation, sensiblement la même action qualitative que l'hordénine; à dose convenable, il détermine un ralentissement passager des battements cardiaques suivi d'une accélération assez durable; ce court ralentissement ne se produit plus chez les animaux atro-

pinisés et doit donc être attribué à une excitation passagère de l'appareil cardio-inhibiteur.

L'élévation brusque de la pression artérielle est, comme pour l'hordénine, très nette, mais de courte durée; elle est suivie d'une élévation faible, mais persistante; cet effet hypertenseur relève essentiellement d'une action vasoconstrictive.

L'homordénine détermine une accélération sensible, mais fugace des mouvements respiratoires; celle-ci est encore plus nette chez les animaux atropinisés.

II. — Dioxybenzylmonométhylamine (chlorhydrate).

Ce sel produit une élévation de la pression artérielle aussi marquée que l'homordénine, mais plus durable. Son action paraît sensiblement de même ordre que celle de l'adrénaline, mais elle resterait encore environ 100 fois moins forte que cette dernière. Il en résulte que la fonction alcool de l'adrénaline paraît jouer un rôle efficace, mais uniquement additif.

Vu par le Président de la thèse :

G. POUCHET.

Vu :

Le Doyen : D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	V
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE I^{er}. — Alcaloïdes synthétiques voisins de l'hordénine.

I. — <i>Examen des travaux antérieurs</i>	1
II. — <i>Paraoxybenzyl diméthylamine</i> (homordénine)	5
Chlorure de l'alcool anisique	5
Bromure de l'alcool anisique	6
<i>p</i> -Méthoxybenzyl diméthylamine.	6
Iodhydrate, iodométhylate	8
<i>p</i> -Oxybenzyl diméthylamine (homordénine)	9
Iodhydrate, chlorhydrate.	10
III. — <i>Méthylisohordénine</i>	11
Chlorhydrate d'anéthol.	11
Diméthylamino- dihydroanéthol et son iodométhylate	11
Chlorhydrate de méthylisohordénine	11
IV. — <i>α-Oxyhordénine</i> (<i>p</i> -oxyphényl diméthylaminoéthanol).	12
V. — <i>p-Oxyphényl diméthylamino-3-propanol-2</i>	14

CHAPITRE II. — Alcaloïdes synthétiques voisins de l'adrénaline .

I. — <i>Examen des travaux antérieurs</i>	15
II. — <i>Dioxybenzylamines</i>	17
Aldéhyde vétratrique.	18
Alcool vétratrique et son phényluréthane.	19
Chlorure de l'alcool vétratrique	20
Diméthoxybenzylméthylamine et ses dérivés.	20
Dioxybenzylméthylamine, iodhydrate, chlorhydrate	21
Diméthoxybenzyl diméthylamine et ses dérivés	22

Dioxybenzyl diméthylamine (chlorhydrate)	22
Alcool pipéronylique et phényluréthane	23
Chlorure de l'alcool pipéronylique	23
Méthylène dioxybenzyl diméthylamine et ses dérivés	24

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

CHAPITRE I ^{er} . — Généralités sur les rapports entre la structure et l'action physiologique dans les séries de l'hordénine et de l'adrénaline	27
CHAPITRE II. — Étude du chlorhydrate d'homordénine	32
Toxicité sous-cutanée	32
— intraveineuse	33
— intracérébrale	34
Action sur le cœur de grenouille <i>in situ</i>	35
Tracé (fig. 1)	35
Action sur la circulation chez le chien	37
Tracé avant atropinisation (fig. 2 et 3)	39
Tracé après atropinisation (fig. 4)	43
Conclusions	44
Action sur la respiration	45
CHAPITRE III. — Étude du chlorhydrate de dioxybenzylméthy- lamine	47
Toxicité intraveineuse et intracérébrale	47
Action sur le cœur de grenouille <i>in situ</i>	48
Tracé (fig. 5)	49
Action sur la circulation chez le chien	51
Tracé avant atropinisation (fig. 6)	52
Tracé après atropinisation (fig. 7)	55
Conclusions	56
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	57